

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
3. Oktober 2002 (03.10.2002)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 02/076951 A1

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: C07D 233/84,
401/12, 405/12, 409/12, A61K 31/4164

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP02/03264

(22) Internationales Anmeldedatum:
22. März 2002 (22.03.2002)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
101 14 775.9 26. März 2001 (26.03.2001) DE

(81) Bestimmungsstaaten (*national*): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (*regional*): ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(71) Anmelder und

(72) Erfinder: DANNHARDT, Gerd [DE/DE]; Ruhestr. 17, 55127 Mainz (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (*nur für US*): HAHN, Linda [DE/DE]; Mainzer Landstr. 95, 65795 Hattersheim (DE).

(74) Anwälte: RIEDL, Peter usw.; Reitstötter, Kinzebach & Partner, Sternwartstr. 4, 81679 München (DE).

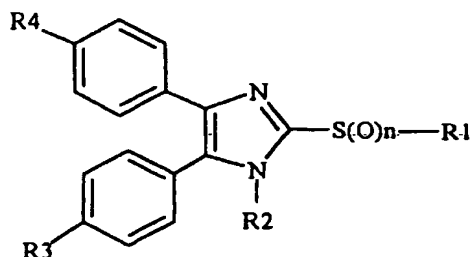
Veröffentlicht:

- mit internationalem Recherchenbericht
- vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen eintreffen

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: 2-MERCAPTO-4,5-DIARYLIMIDAZOLE DERIVATIVES AND THE USE THEREOF AS CYCLOOXYGENASE INHIBITORS

(54) Bezeichnung: 2-MERCAPTO-4,5-DIARYLIMIDAZOLDERIVATE UND IHRE VERWENDUNG IN DER PHARMAZIE



(I)

(57) Abstract: The invention relates to the 2-mercapto-4,5-diarylimidazole derivatives of formula (I), wherein R¹, R², R³ and R⁴ are defined as in the description. The inventive compounds have an immunomodulatory and cyclooxygenase-inhibiting activity and are therefore suitable for the treatment of diseases that are associated with a disturbed immune system.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft 2-Mercapto-4,5-diarylimidazolderivate der Formel (I), worin die Reste R¹, R², R³ und R⁴ die in der Beschreibung angegebene Bedeutung besitzen. Die erfindungsgemäßen Verbindungen besitzen eine immunomodulierende und

Cyclooxygenase-inhibierende Wirkung und sind daher geeignet zur Behandlung von Erkrankungen, die mit einer Störung des Immunsystems im Zusammenhang stehen.

WO 02/076951 A1

2-Mercapto-4,5-diarylimidazolderivate und ihre Verwendung in der Pharmazie

Die vorliegende Erfindung betrifft 2-Mercapto-4,5-diaryl-
imidazolderivate mit immunmodulierender und Cyclooxygenase-
inhibierender Wirkung, pharmazeutische Mittel, welche die Ver-
bindung enthalten, und ihre Verwendung in der Pharmazie.

Die Wirkung herkömmlicher nicht-steroidaler Antiphlogistika,
wie Acetylsalicylsäure, beruht im Wesentlichen auf der Hemmung
der Cyclooxygenase, einem Enzym der Arachidonsäure-Kaskade,
das auch als Prostaglandin-G/H-Synthase bekannt ist. Inzwi-
schen wurden zwei unterschiedliche Formen der Cyclooxygenase
gefunden, die als COX-1 und COX-2 bezeichnet werden. Trotz
zahlreicher Untersuchungen ist die biochemische Wirkungsweise
der beiden Enzyme noch nicht vollständig geklärt. Verschiedene
Studien haben jedoch gezeigt, dass sie eine wesentliche Rolle
bei zahlreichen Erkrankungen und entzündlichen Prozessen
spielen.

Pharmakologisch wirksame Imidazolverbindungen, welche die
Cyclooxygenase-1 und -2 (Cox-1 und Cox-2) hemmen, sind bereits
bekannt. In J Med. Chem. 1996, 39, 3927-37 werden beispiels-
weise Imidazolderivate mit 5-Lipoxygenase- und Cyclooxygenase-
inhibierender Wirkung beschrieben, wobei 2-(4-Methylsulfinyl-
phenyl)-4-(4-fluorphenyl-5-(pyrid-4-yl)-imidazol auch eine
Cytokin-inhibierende Wirkung besitzt.

Die WO 95/00501 beschreibt ferner Phenylheterocyclen, die eine
Cyclooxygenase-inhibierende Wirkung besitzen, darunter auch
4,5-Diaryl-substituierte Imidazole, zur Behandlung von Erkran-
kungen, die mit der Cyclooxygenase in Zusammenhang stehen.

Weiter bekannt sind pharmazeutisch wirksame Imidazolderivate,
die 4,5-Di(hetero)arylimidazol-Elemente enthalten und in 2-
Position eine Substitution aufweisen. Das US-Patent 4,585,771
offenbart beispielsweise 4,5-Diphenylimidazolderivate, die an
der 2-Position mit einem Pyrrolyl-, Indolyl-, Imidazolyl- oder
Thiazolylrest substituiert sind und eine antiinflammatorische

und antiallergische Aktivität besitzen. Ferner beschreiben die US-Patente 4,528,298 und 4,402,960 4,5-Di(hetero)arylimidazol-derivate, die in 2-Position über eine Thio-, Sulfinyl- oder Sulfonylgruppe mit einem Phenyl-, Pyridyl-, N-Oxypyridyl-, Pyrimidyl-, Thiazolyl- oder Thienylrest substituiert sind, und eine antiinflammatorische und antiallergische Aktivität besitzen.

DE 198 42 833 betrifft 4-Heteroaryl-5-phenylimidazolderivate, die an der 2-Position mit einer Phenylalkylthiogruppe substituiert sind. Diese Verbindungen wirken als Entzündungshemmstoffe und Hemmstoffe der Cytokinfreisetzung. Die WO 99/03837, WO 93/14081 und DE 198 42 833 beschreiben 2-substituierte Imidazole, die die Synthese einer Anzahl inflammatorischer Cytokine hemmen. Diese Verbindungen haben wahlweise einen weiteren Substituenten am Stickstoffatom in der 1-Position.

Weitere pharmakologisch aktive Imidazolderivate sind bekannt aus US 4,461,770, US 4,584,310, JP 0140467, DE 28 23 197, EP 372445, WO 91/10662, Acta chim. 1969, 61, 69-77 und J. prakt. Chem. 1972, 314, 785-792.

Es ist bekannt, dass die herkömmlichen nicht-steroidalen Antiphlogistika eine Reihe unerwünschter Nebenwirkungen aufweisen, insbesondere gastrointestinale Nebenwirkungen, Nephrotoxizität und allergische Reaktionen. Ferner wurde gefunden, dass die bekannten Verbindungen nicht stabil und schwer zu verarbeiten sind oder eine geringe Wirksamkeit aufweisen.

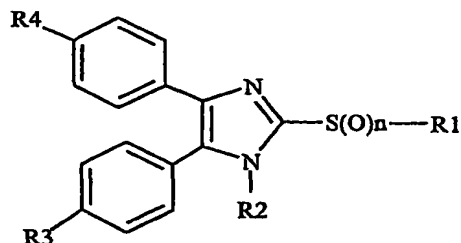
Trotz der zahlreichen bekannten Verbindungen besteht daher weiterhin ein Bedarf nach Verbindungen mit antiphlogistischer, antipyretischer und antialgetischer Wirkung, welche die Freisetzung verschiedener Cytokine hemmen und als Hemmstoffe der Mediatoren der Arachidonsäurekaskade dienen. Insbesondere besteht ein Bedürfnis nach Verbindungen, die nicht nur auf die bei akuten Erkrankungen maßgeblichen Parameter einwirken, sondern die auch in die für den chronischen Verlauf entscheidenden immunologischen Vorgänge (Cytokinfreisetzung,

Expression von Zelloberflächenantigenen) eingreifen können. Insbesondere durch die Bedeutung der COX-Enzyme für eine Reihe weiterer pathologischer Prozesse, z.B. Colonicarcinom, überschießende Angiogenese, excitatorische neuronale Prozesse, Wundheilung etc., kommen der Entwicklung von COX-Inhibitoren neue und zusätzliche Bedeutungen zu.

Die Aufgabe der Erfindung ist die Bereitstellung solcher Verbindungen.

Überraschenderweise wurde nun gefunden, dass bestimmte 2-Mercapto-4,5-diarylimidazolderivate stabile, leicht zu verarbeitende Verbindungen darstellen, die eine hohe Cyclooxygenase-inhibierende Wirkung mit variabler COX-1/COX-2-Selektivität aufweisen.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind daher die 2-Mercapto-4,5-diarylimidazolderivate der Formel I



worin

R¹ die folgenden Bedeutungen besitzt:

- CONR⁵R⁶, worin R⁵ und R⁶ unabhängig voneinander für H oder C₁-C₆-Alkyl stehen oder zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen gesättigten heterocyclischen Rest mit 5 oder 6 Ringatomen und ein oder zwei Heteroatomen, die unabhängig voneinander ausgewählt sind unter N und O, bilden;
- A-CONR⁵R⁶, worin A für C₁-C₆-Alkylen, das gegebenenfalls durch C₁-C₃-Alkyl-CO substituiert ist,

steht und R^5 und R^6 unabhängig voneinander für H, C_1 - C_6 -Alkyl oder Phenyl, das gegebenenfalls durch ein oder 2 Halogenatome substituiert ist, stehen;

- C_1 - C_6 -Alkylen- R^7 , wobei R^7 für NR^5R^6 , einen
5 aromatischen heterocyclischen Rest mit 5 oder 6 Ringatomen und ein oder zwei Heteroatomen, die unabhängig voneinander ausgewählt sind unter N, S und O, wobei der heterocyclische Rest gegebenenfalls mit einem Benzolring kondensiert sein kann, oder
10 $COOR^8$ steht, R^5 und R^6 unabhängig voneinander für H oder C_1 - C_6 -Alkyl stehen und R^8 für H oder C_1 - C_6 -Alkyl steht;
- C_1 - C_6 -Alkylen-CO- R^9 , wobei R^9 für Phenyl, das
15 gegebenenfalls durch Halogen substituiert ist, steht;
- C_1 - C_6 -Alkylen-NR¹⁰-CO- R^{11} , oder
- C_1 - C_6 -Alkylen-NR¹⁰-SO₂- R^{12} ,

20 R^{10} für H oder C_1 - C_6 -Alkyl steht,

R^{11} für

- Phenyl, das gegebenenfalls durch 1, 2 oder 3
25 Substituenten substituiert ist, die unabhängig voneinander ausgewählt sind unter Halogen, CN, NO₂, CF₃, OC₁- C_6 -Alkyl und C_1 - C_6 -Alkyl,
- Naphthyl,
- C_1 - C_6 -Alkyl, das gegebenenfalls durch 1 oder 2 Phenylgruppen substituiert ist,
- 30 - C_2 - C_6 -Alkenyl,
- CH=CH-Phenyl,
- einen aromatischen, heterocyclischen Rest mit 5 oder 6 Ringatomen und 1 oder 2 Heteroatomen, die
unabhängig voneinander ausgewählt sind unter N, O
35 und S, oder
- NR^5R^6 steht, wobei R^5 und R^6 unabhängig voneinander für H oder C_1 - C_6 -Alkyl stehen;

R¹² für

- Phenyl, das gegebenenfalls 1, 2 oder 3 Substituenten aufweist, die unabhängig voneinander ausgewählt sind unter Halogen, NO₂, CF₃, OC₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkyl, NH₂ und NHCOC₁-C₃-Alkyl,
- C₁-C₆-Alkyl, das gegebenenfalls durch ein oder zwei Phenylgruppen substituiert ist, oder
- Naphthyl, steht

R² für H, C₁-C₆-Alkyl oder (CH₂)_oCOOH steht,

R³ und R⁴, die gleich oder verschieden sein können für H, OH, OC₁-C₆-alkyl, Halogen oder C₁-C₆-Alkyl, das mit 1, 2 oder 3 Halogenatomen substituiert ist, stehen,

n für 0, 1 oder 2 steht und

o für 0, 1, 2, 3 oder 4 steht,

und die optischen Isomere und physiologisch verträglichen Salze davon.

Soweit die erfindungsgemäßen Verbindungen Asymmetriezentren aufweisen, sind Racemate sowie optische Isomere (Enantiomere, Diastereomere) umfasst.

Der Ausdruck „Alkyl“ (auch in Verbindungen mit anderen Gruppen, wie Aminoalkyl, Alkylsulfonyl etc.) umfasst geradkettige und verzweigte Alkylgruppen mit vorzugsweise 1 bis 6 und insbesondere 1 bis 4 C-Atomen, wie Methyl, Ethyl, n- und i-Propyl, n-, i- und t-Butyl, sec-Butyl, n-Pentyl und n-Hexyl.

Wenn Alkyl mit Halogen substituiert ist, sind vorzugsweise 1, 2 oder 3 Halogensubstituenten vorhanden. Bevorzugte Beispiele für halogensubstituiertes Alkyl sind Chlormethyl, CHF₂ und insbesondere CF₃.

Der Ausdruck „Alkylen“ steht vorzugsweise für eine geradkettige oder verzweigte Alkylengruppe mit 1 bis 6,

vorzugsweise 1 bis 4 C-Atomen, wie Methylen, Ethylen, Ethyliden, 1,2- oder 1,3-Propylen, 1,4-Butylen oder 1,6-Hexylen.

- 5 Der Ausdruck „Alkenyl“ steht für eine geradkettige oder verzweigte Alkenylgruppe mit 2 bis 6 und insbesondere 2 bis 4 C-Atomen, wie $-\text{CH}=\text{CH}_2$, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_3$ oder $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$.

Der Ausdruck „Halogen“ steht für ein Fluor-, Chlor-, Brom-
10 oder Iodatome, insbesondere ein Fluor- oder Chloratom.

Nicht-aromatische heterocyclische Reste sind vorzugsweise Piperidinyl, Pyranyl, Morpholinyl oder Pyrrolidinyl.

- 15 Bevorzugte aromatische heterocyclische Reste sind Pyridyl, insbesondere 2-, 3- oder 4-Pyridyl, Furyl, insbesondere 2-Furyl, Thienyl, insbesondere 2-Thienyl, Pyrimidinyl, Pyrrolyl, Imidazolyl, Oxazolyl, Isoxazolyl oder Thiazolyl. Bevorzugt sind Furyl und Thienyl.

20 Wenn R^7 für einen mit einem Benzolring kondensierten Rest steht, handelt es sich vorzugsweise um Chinolyl, insbesondere 2-Chinolyl, oder Benzimidazol, insbesondere 2-Benzimidazol.

- 25 Bevorzugt sind Verbindungen der Formel I, wobei einer der Reste R^3 und R^4 für eine $\text{OH}-$ oder C_1-C_6 -Alkoxygruppe, vorzugsweise eine Methoxygruppe steht. Weiter bevorzugt stehen beide Reste R^3 und R^4 für eine $\text{OH}-$ oder C_1-C_6 -Alkoxygruppe, vorzugsweise eine Methoxygruppe. Besonders bevorzugt stehen
30 einer oder beide Reste R^3 und R^4 für eine C_1-C_6 -Alkoxygruppe, insbesondere für OCH_3 .

Weiterhin bevorzugt sind Verbindungen der Formel I, wobei R^2 für Wasserstoff oder Methyl steht, vorzugsweise Wasserstoff.

35 Bevorzugte Ausführungsformen sind wie folgt:

- a) R^1 steht für CONR^5R^6 , wobei R^5 und R^6 unabhängig voneinander für H oder C_1-C_6 -Alkyl stehen oder zusammen mit dem

Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, für Morpholino,
Piperidino oder Pyrrolidino stehen;
 R^2 steht für H oder C_1-C_6 -Alkyl und
mindestens einer der Reste R^3 und R^4 steht für OC_1-C_6 -Alkyl;

5

- b) R^1 steht für $A-CONR^5R^6$,
A steht für Methylen, Ethylen, Ethyliden oder $-CH(COCH_3)-$
 R^2 steht für H oder C_1-C_6 -Alkyl,
mindestens einer der Reste R^3 und R^4 steht für OC_1-C_6 -Alkyl
und
 R^5 und R^6 stehen unabhängig voneinander für H, C_1-C_6 -Alkyl,
Phenyl oder Halogen-substituiertes Phenyl, insbesondere
Chlor-substituiertes Phenyl. Besonders bevorzugt befindet
sich der Substituent in H-Position.

10

15

- c) R^1 steht für C_1-C_6 -Alkylen- R^7 ,
 R^7 steht für NR^5R^6 ,
 R^5 und R^6 stehen unabhängig voneinander für H oder C_1-C_6 -
Alkyl,
 R^2 steht für H oder C_1-C_6 -Alkyl und
mindestens einer der Reste R^3 und R^4 steht für OC_1-C_6 -Alkyl.

20

- d) R^1 steht für C_1-C_6 -Alkylen- R^7 ,
 R^7 steht für 2-Pyridyl, 3-Pyridyl, 4-Pyridyl, Chinolyl oder
Benzimidazolyl,
 R^2 steht für H oder C_1-C_6 -Alkyl,
mindestens einer der Reste R^3 und R^4 steht für OC_1-C_6 -Alkyl
und
 C_1-C_6 -Alkylen steht für Methylen.

25

30

- e) R^1 steht für C_1-C_6 -Alkylen- R^7 ,
 R^7 steht für einen aromatischen heterocyclischen Rest mit 5
oder 6 Ringatomen und ein oder zwei Heteroatomen, die
unabhängig voneinander ausgewählt sind unter N, S, und O,
 R^2 steht für $(CH_2)_oCOOH$,

35

o steht für 0, 1, 2, 3 oder 4,
mindestens einer der Reste R^3 und R^4 steht für OC_1-C_6 -Alkyl.
Bei dem heterocyclischen Rest handelt es sich vorzugsweise
um Pyridyl.

5

f) R^1 steht für C_1-C_6 -Alkylen-CO- R^9 ,
 R^9 steht für Phenyl oder Phenyl, das durch Halogen,
insbesondere Chlor, substituiert ist, wobei die
Substitution in 4-Position besonders bevorzugt ist,
10 R^2 steht für H oder C_1-C_6 -Alkyl, und
mindestens einer der Reste R^3 und R^4 steht für OC_1-C_6 -Alkyl.

g) R^1 steht für C_1-C_6 -Alkylen-NR¹⁰-CO- R^{11} ,
 R^2 steht für H oder C_1-C_6 -Alkyl,
15 mindestens einer der Reste R^3 und R^4 steht für OC_1-C_6 -Alkyl,
 R^{10} steht für H oder C_1-C_6 -Alkyl,
 R^{11} steht für Phenyl, das gegebenenfalls einen oder zwei
Substituenten aufweist, die unabhängig voneinander
ausgewählt sind unter Halogen, CN, NO₂ und CF₃, wobei sich
20 die Substituenten bevorzugt in 2-und/oder 4-Position
befinden.
 C_1-C_6 -Alkylen steht besonders bevorzugt für Ethylen.

h) R^1 steht für C_1-C_6 -Alkylen-NR¹⁰-CO- R^{11} , wobei R^2 , R^3 , R^4 , R^{10}
25 und C_1-C_6 -Alkylen die oben unter g) angegebenen Bedeutungen
besitzen und R^{11} für C_1-C_6 -Alkyl, Benzyl, Phenylethyl, CH =
CHPh oder CH(Ph)₂ steht.

i) R^1 steht für C_1-C_6 -Alkylen-NR¹⁰-CO- R^{11} , wobei R^2 , R^3 , R^4 , R^{10}
30 und C_1-C_6 -Alkylen die oben unter g) angegebenen Bedeutungen
besitzen und R^{11} für Furyl, Thienyl oder Naphthyl steht.

j) R^1 steht für C_1-C_6 -Alkylen-NR¹⁰-SO₂- R^{12} , wobei R^2 , R^3 , R^4 , R^{10} ,
und C_1-C_6 -Alkylen die oben unter g) angegebenen Bedeutungen
35 besitzen und R^{12} für Phenyl, das gegebenenfalls einen,

zwei oder drei Substituenten aufweist, die unabhängig voneinander unter Halogen, NO₂, CF₃, C₁-C₆-Alkyl und NHCOC₁-C₃-Alkyl ausgewählt sind, C₁-C₆-Alkyl, Benzyl oder Naphthyl steht.

5

- k) R¹ steht für -CH₂-R⁷,
R⁷ steht für COOR⁸,
R⁸ steht für H oder C₁-C₆-Alkyl,
R² steht für H oder C₁-C₆-Alkyl und
10 mindestens einer der Reste R³ und R⁴ steht für OC₁-C₆-Alkyl.

Besonders bevorzugt stehen bei obigen Ausführungsformen a) bis k) beide Reste R³ und R⁴ für OC₁-C₆-Alkyl.

- 15 Die physiologisch verträglichen Salze können im vorliegenden Fall Säureadditions- oder Basenadditionssalze sein. Für Säureadditionssalze werden anorganische Säuren wie Salzsäure, Schwefelsäure oder Phosphorsäure eingesetzt oder organische Säuren wie Weinsäure, Citronensäure, Maleinsäure, Fumarsäure,
20 Äpfelsäure, Mandelsäure, Ascorbinsäure, Gluconsäure und dergleichen.

- Die Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen erfolgt in einem zweistufigen Verfahren. Zunächst erfolgt die Synthese
25 eines 4,5-Diaryl-1H-imidazol-2-thiols. Dieses wird dann im zweiten Schritt so umgesetzt, dass die gewünschten Substituenten eingeführt werden. Die Substituenten werden vorzugsweise in den Positionen 1 und 2 am Stickstoff bzw. Schwefelatom eingeführt.

30

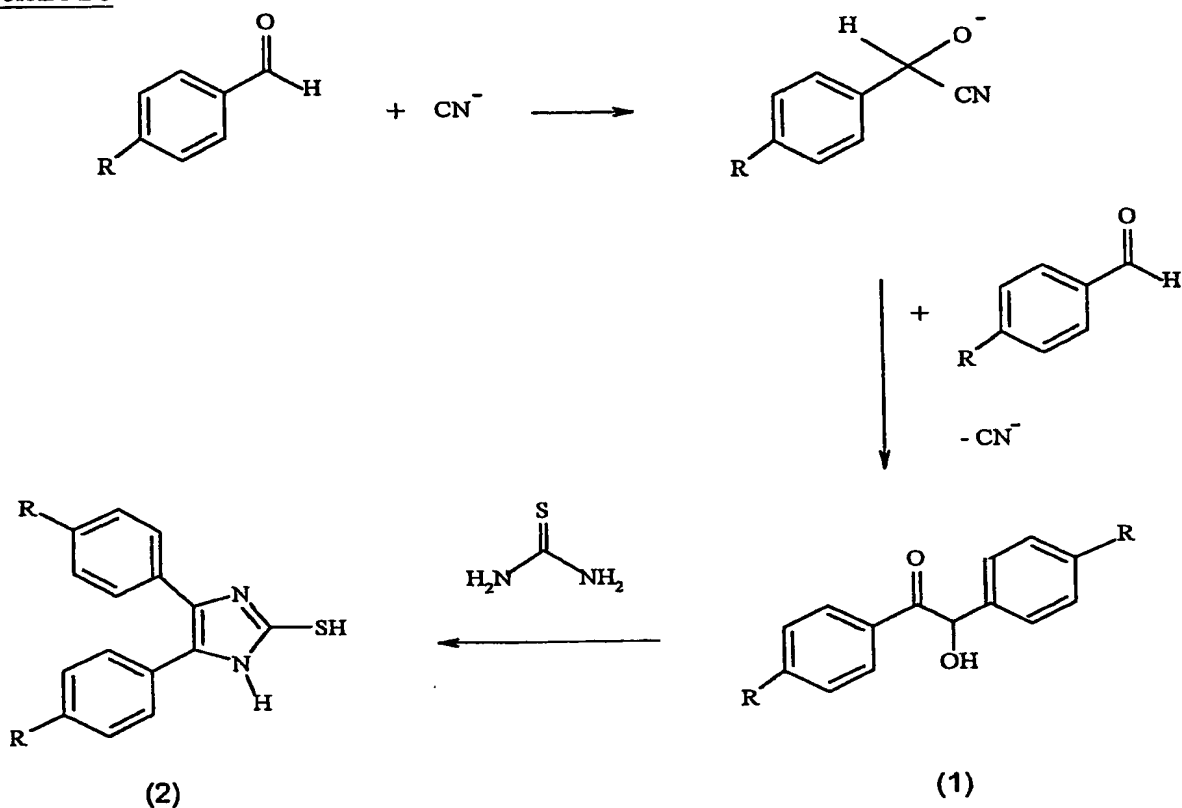
Die Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen wird beispielhaft an Verbindungen erläutert, worin R³ und R⁴ beide für eine Methoxygruppe stehen. Verbindungen mit anderen Resten R³ und R⁴ können in entsprechender Weise hergestellt werden.

35

- 1) Herstellung der 4,5-Diaryl-1H-imidazol-2-thiole

a) Symmetrisch substituierte 4,5-Diaryl-1H-imidazol-2-thiole

Durch Umsetzen der entsprechenden Benzoine (Verbindungen 1),
die durch Benzoinkondensation, z.B. gemäß Houben-Weyl,
5 Methoden der organischen Chemie, Band 7/2a, Thieme-Verlag,
Stuttgart, 1973, 653-671, erhältlich sind, mit Thioharnstoff
werden nach dem Verfahren aus Schema I symmetrisch
substituierte 4,5-Diaryl-1H-imidazol-2-thiole (Verbindungen 2)
synthetisiert. Das Verfahren ist in Liebigs Ann. Chem. 1895,
10 284, 24-29 beschrieben.

Schema 1:Synthese symmetrisch substituierter 4,5-Diaryl-1H-imidazol-2-thioleb) Unsymmetrisch substituierte 4,5-Diaryl-1H-imidazol-2-thiole

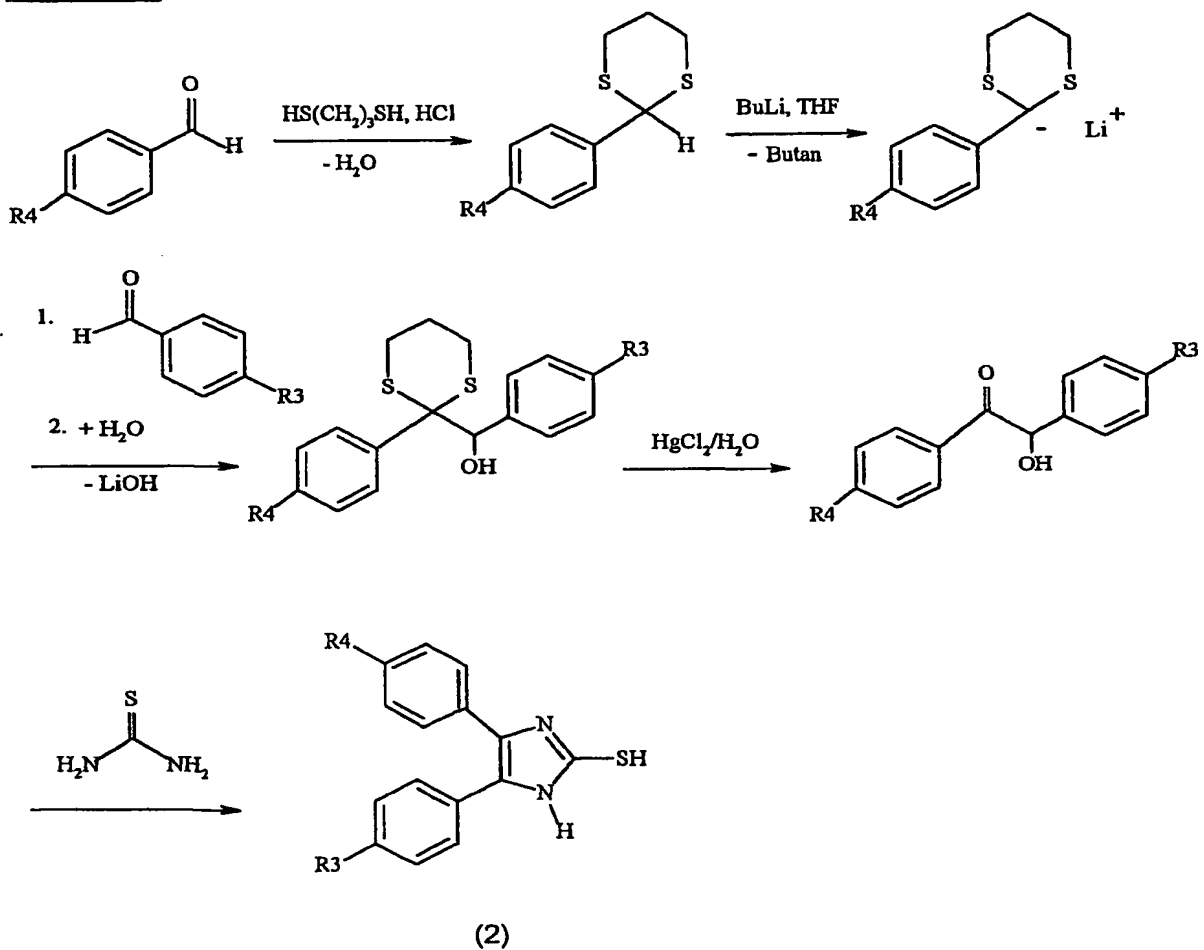
- 10 Unsymmetrisch substituierte 4,5-Diaryl-1H-imidazol-2-thiole werden hingegen vorzugsweise nach dem Verfahren aus Schema II synthetisiert. Dabei wird ein Aldehyd in Gegenwart einer Säure mit 1,3-Propandithiol umgesetzt, wobei der elektrophile Kohlenstoff der Carbonylgruppe durch Umwandlung zum cyclischen
- 15 Dithioacetal umgepolt wird. Die Methylgruppe zwischen den beiden Schwefelatomen lässt sich mit einer starken Base wie n-Butyllithium deprotonieren, was die Addition an einen anderen Aldehyd ermöglicht, siehe J. Org. Chem. 1966, 31, 4303 - 4304. Die Thioacetalfunktion wird dann durch Zugabe eines
- 20 Quecksilbersalzes in die entsprechende Carbonylverbindung überführt, siehe Liebigs Ann. Chem. 1981, 10 - 19. Die so

erhaltenen Benzoinen werden dann nach der bereits beschriebenen Kondensation mit Thioharstoff umgesetzt, wobei die unsymmetrisch substituierten 4,5-Diaryl-1H-imidazol-2-thiole der Formel 2 in Schema 2 entstehen.

5

Schema 2:

10 Synthese unsymmetrisch substituierter 4,5-Diaryl-1H-imidazol-2-thiole



2. Einführung der gewünschten Substituenten

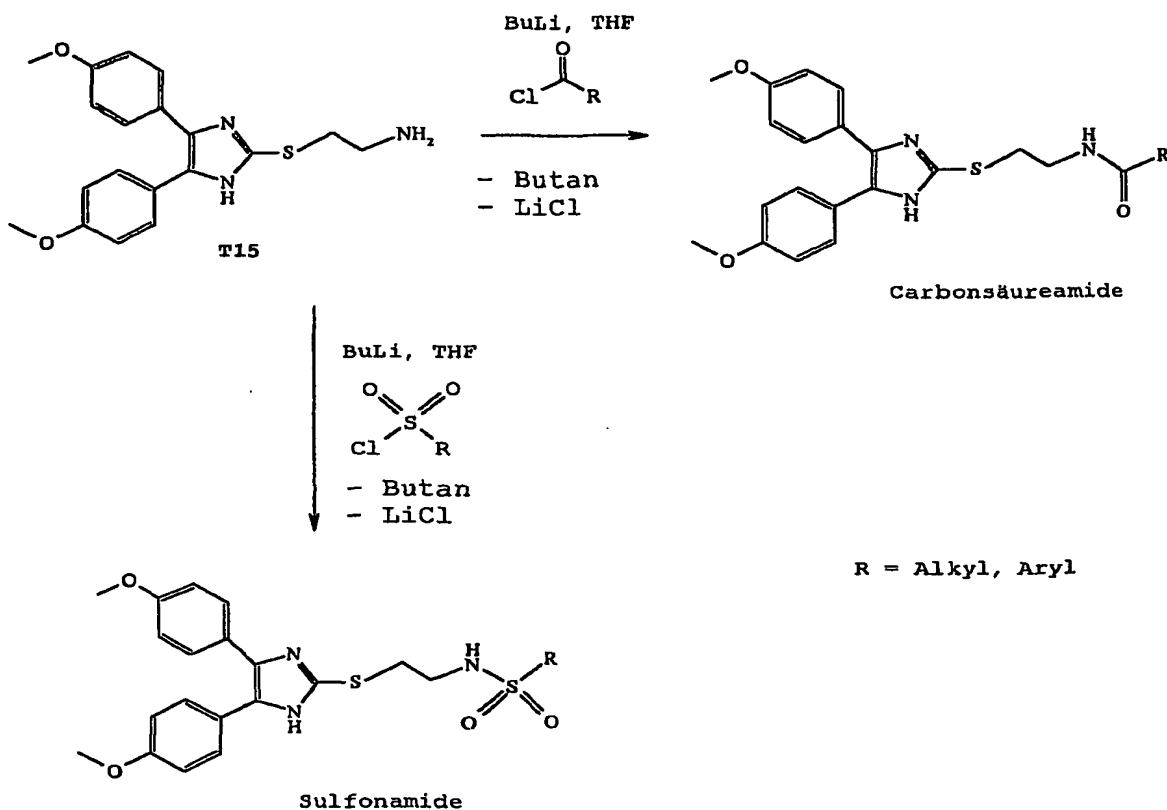
Die Substitutionen der 4,5-Diaryl-1H-imidazol-2-thiole können durch übliche Verfahren erfolgen. Dazu gehören Reaktionen zur Substitution des Schwefels in Position 2 des Imidazolrings durch nukleophile Substitution zur Einführung einer Gruppe mit einer Alkyl-, Amin-, Arylketon-, Essigsäureethylester-, Carbonyl- und substituierter Carbonylfunktion.

- Die nukleophile Substitution der Thiole erfolgt durch Umsetzung mit der einzuführenden Seitenkette, die eine geeignete Abgangsgruppe aufweist, z.B. ein Halogenatom, insbesondere ein Brom- oder Iodat, die Methansulfonyl- oder Toluolsulfonylgruppe. Die Umsetzung erfolgt üblicherweise in Gegenwart einer Base, wie Natrium- oder Kaliumcarbonat oder es wird das Natrium- oder Kaliumsalz des Thiols eingesetzt, das durch Umsetzung des Thiols mit einer Base, wie einem Natrium- oder Kaliumalkoholat, erzeugt wird. Die Substitution wird im allgemeinen in einem polaren organischen Lösungsmittel, wie Methanol, Ethanol, Dimethylformamid etc, und bei einer Temperatur im Bereich von Raumtemperatur bis zum Siedepunkt des Reaktionsgemisches durchgeführt.

- Die Einführung einer Seitenkette mit einer Carbonsäureamid- oder Sulfonamidgruppierung erfolgt zweckmäßigerweise gemäß dem nachfolgenden Schema 3:

Schema 3:

5 Synthese von Verbindungen der Formel I mit Carbonsäureamid- oder Sulfonamid-Seitenketten



10 Die Verbindung T15 wird durch nucleophile Substitution wie oben beschrieben hergestellt. Die Umsetzung von T15 erfolgt dann in einem polaren, aprotischen organischen Lösungsmittel, wie Tetrahydrofuran (THF), Dioxan etc., bei einer Temperatur im Bereich von -60°C bis etwa Umgebungstemperatur.

15

Die Herstellung der Verbindungen der Formel I mit einer Harnstoffgruppe in der Seitenkette erfolgt in analoger Weise.

20

Die Oxidation des Schwefels in 2-Position des Imidazols zur entsprechenden Sulfinyl- oder Sulfonylverbindung erfolgt nach

üblichen Verfahren mit einem geeigneten Oxidationsmittel, z.B. m-Chlorperbenzoesäure, Wasserstoffperoxid, Benzoylperoxid etc.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind potente selektive Inhibitoren der Cyclooxygenase. Die Cyclooxygenase ist ein Enzym der Arachidonsäure-Kaskade, bei der aus der C₂₀-Carbonsäure Arachidonsäure Prostaglandine, beispielsweise die Prostaglandine G₂ und H₂, und Thromboxane gebildet werden.

- 10 Die erfindungsgemäßen Verbindungen eignen sich durch ihre die Cyclooxygenase-hemmende Wirkung als antiphlogistische, antipyretische und analgetische Wirkstoffe zur Behandlung von Erkrankungen, die im Zusammenhang mit einer Störung des Immunsystems stehen. Sie eignen sich beispielsweise zur Hemmung
- 15 vorzeitig einsetzender Wehen, zur Behandlung von Krebs, bspw. Kolonkarzinom, und Morbus Alzheimer. Weitere Verwendungsmöglichkeiten bieten sich bei der Behandlung von Autoimmunerkrankungen, rheumatischer Arthritis, Gicht, septischem Schock, Osteoporosis, neuropathischem Schmerz, Alopezie, Psoriasis,
- 20 akuter Pankreatitis, Abstoßungsreaktionen bei allogenen Transplantaten, allergisch bedingter Lungenentzündung, Arteriosklerose, Multipler Sklerose, Kachexie und Inflammatory-Bowel-Disease (IBD), adenomatöse Polyposis (Gardner-Syndrom), Colon-Carcinom, zur Inhibierung der Angiogenese im Zusammenhang mit
- 25 Tumorerkrankungen. Darüber hinaus sind die Verbindungen brauchbar zur topischen Behandlung von Entzündungen unterschiedlicher Genesis (Kontaktekzem, Erytheme, wie UV-Erythem).
- 30 Die erfindungsgemäßen Verbindungen können entweder als einzelne therapeutische Wirkstoffe oder als Mischungen mit anderen therapeutischen Wirkstoffen verabreicht werden. Die Verbindungen können systemisch oder als topische Wirkstoffe verabreicht werden. Die Verbindungen können alleine verabreicht werden, im
- 35 Allgemeinen werden sie jedoch in Form pharmazeutischer Mittel dosiert und verabreicht, d.h. als Mischungen der Wirkstoffe mit geeigneten pharmazeutischen Trägern oder Verdünnungsmitteln. Zur systemischen Wirkung können die Verbindungen oder

Mittel oral oder parenteral verabreicht werden, vorzugsweise werden sie in oralen Dosierungsformen gegeben.

Die Art des pharmazeutischen Mittels oder Trägers bzw. des Verdünnungsmittels hängt von der gewünschten Verabreichungsform ab. Orale Mittel können bspw. als Tabletten oder Kapseln vorliegen und können übliche Exzipienzien enthalten wie Bindemittel (z.B. Sirup, Akazia, Gelatine, Sorbit, Tragant oder Polyvinylpyrrolidon), Füllstoffe (z.B. Lactose, Zucker, Maisstärke, Calciumphosphat, Sorbit oder Glycin), Gleitmittel (z.B. Magnesiumstearat, Talcum, Polyethylenglycol oder Siliciumdioxid), desintegrierende Mittel (z. B. Stärke) oder Netzmittel (z. B. Natriumlaurylsulfat). Flüssige Oralpräparate können in Form wässriger oder öligiger Suspensionen, Lösungen, Emulsionen, Sirupe, Elixiere oder Sprays und dergleichen sein. Sie können auch als Trockenpulver vorliegen, das zur Rekonstitution mit Wasser oder einem anderen geeigneten Träger aufbereitet wird. Derartige flüssige Präparate können übliche Additive, beispielsweise Suspendiermittel, Geschmacksstoffe, Verdünnungsmittel oder Emulgatoren enthalten. Für die parenterale Verabreichung kann man Lösungen oder Suspensionen mit üblichen pharmazeutischen Trägern einsetzen.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen oder Mittel können an Säuger (Mensch oder Tier) in einer Dosis von etwa 0,5 bis 100 mg pro kg Körpergewicht pro Tag verabreicht werden. Sie können in einer Einzeldosis oder in mehreren Dosen gegeben werden. Das Wirkungsspektrum der Verbindungen als Inhibitoren der Cyclooxygenasen (COX-1 und COX-2) wurde anhand nachstehender Testsysteme untersucht.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können auch als pharmazeutische oder kosmetische Zubereitungen zur topischen Verabreichung vorliegen, beispielsweise in Form von Emulsionen, Pasten, Salben, Gelen, Cremes, Lotionen, Puder oder Sprays. Diese Zubereitungen können neben dem oder den Wirkstoffen übliche Trägerstoffe enthalten. Zubereitungen in Form von Salben, Pasten, Cremes oder Gelen können z.B. tierische und/oder pflanzliche Fette, Wachse, Paraffine,

Stärke, Tragant, Cellulosederivate, Polyethylenglykole, Silikone, Bentonite, Kieselsäure, Talkum und Zinkoxid oder Gemische davon enthalten. Puder und Sprays können neben den Wirkstoffen z.B. Milchzucker, Talkum, Kieselsäure, Aluminiumhydroxid, Calciumsilikat und Polyamidpulver enthalten. Emulsionen und Lotionen können übliche Lösungsmittel, Verdünner und Emulgatoren enthalten.

In-vitro-Testverfahren zur Bestimmung der COX-1-Hemmung

Die Hemmung des Cyclooxygenase-Weges erfolgt durch fluorimetrische Quantifizierung von Malondialdehyd (MDA). Dieser kondensiert im sauren Medium mit der doppelten molaren Menge Thiobarbitursäure zu einem roten Pigmentfarbstoff, der eine Fluoreszenz bei $\lambda_{\text{Excitation}}$: 533 nm, $\lambda_{\text{Emission}}$: 550 nm aufweist.

Eine aus Schweineblut gewonnene Thrombozytensuspension wird 10 min bei 37°C mit der Testsubstanz vorinkubiert. Die Konzentration der Suspension sollte 8×10^8 Zellen/ml betragen. Die Arachidonsäurekaskade wird anschließend durch Zugabe des Antibiotikums Calcium-Ionophor A23187 (5 mol/l) aktiviert. Nach weiteren 10 min bei 37°C wird die Reaktion mit einer Trichloroessigsäurelösung gestoppt. Die Proben werden zentrifugiert und der Überstand mit Thiobarbitursäure 30 min bei 70°C inkubiert. Nach dem Abkühlen (30 min bei Raumtemperatur) werden die Proben fluorimetrisch bei 533/550 nm gemessen und daraus anhand einer Eichkurve die IC_{50} -Werte der Testverbindungen ermittelt.

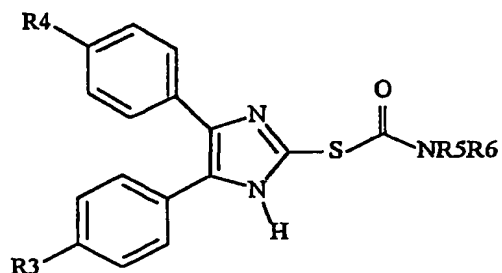
In-vitro-Testverfahren zur Bestimmung der COX-2-Hemmung

Das Verfahren erfolgt an LPS-stimulierten humanen Monocyten, die durch Ficoll-Extraktion gewonnen werden. Als Messgröße dient das gebildete PGE_2 , das mittels ELISA bestimmt wird.

Die Ergebnisse der *in-vitro*-Tests für die COX-1-Hemmung sind in nachstehenden Tabellen 1 bis 17 gezeigt.

Tabelle 1

Hemmaktivitäten der Carbaminsäurethioester der Formel:

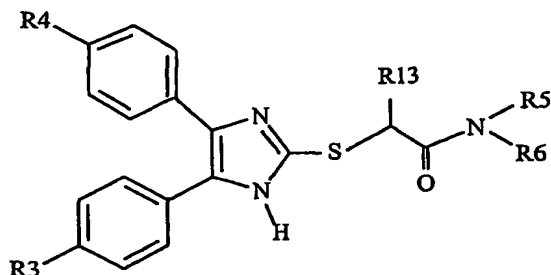


5

Beispiel	Verbindung	NR ⁵ R ⁶	R ⁴	R ³	MDA IC ₅₀ [M]	MDA pIC ₅₀ [M]
42	T1	N(CH ₃) ₂	OCH ₃	OCH ₃	7,1 x 10 ⁻⁸	7,15
43	T2	N(C ₂ H ₅) ₂	OCH ₃	OCH ₃	4,8 x 10 ⁻⁹	8,32
44	T3	N(i-C ₃ H ₇) ₂	OCH ₃	OCH ₃	1,2 x 10 ⁻⁸	7,92
45	T4	Morpholino	OCH ₃	OCH ₃	2,8 x 10 ⁻⁸	7,55
68	T103	N(CH ₃) ₂	Cl	H	7,3 x 10 ⁻⁶	5,14
69	T104	N(C ₂ H ₅) ₂	Cl	H	4,2 x 10 ⁻⁶	5,38
72	T108	N(C ₂ H ₅) ₂	Cl	OCH ₃	1,6 x 10 ⁻⁷	6,80

Tabelle 2

Hemmaktivitäten der Sulfanylacetamide der Formel:



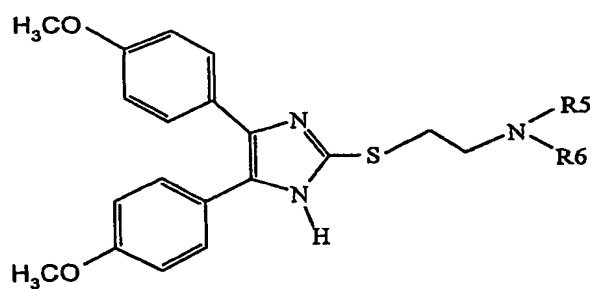
5

Beispiel	Verbindung	R ⁶	R ⁵	R ³ , R ⁴	R ¹³	MDA IC ₅₀ [M]	MDA pIC ₅₀ [M]
23	T5	H	H	OCH ₃	H	4,5 x 10 ⁻⁷	6,35
24	T6	CH ₃	CH ₃	OCH ₃	H	1,0 x 10 ⁻⁸	8,00
46	T7	CH ₃	CH ₃	OCH ₃	COCH ₃	3,3 x 10 ⁻⁸	7,48
47	T9	C ₆ H ₅	H	OCH ₃	H	3,5 x 10 ⁻⁸	7,46
48	T10	4-Cl C ₆ H ₄	H	OCH ₃	H	2,1 x 10 ⁻⁷	6,68

Tabelle 3

10

Hemmaktivitäten der Amine der Formel:

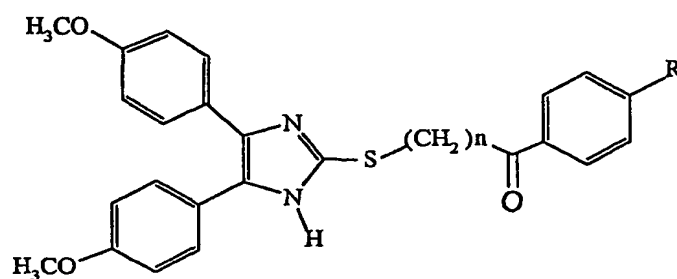


Beispiel	Verbindung	R ⁵	R ⁶	MDA IC ₅₀ [M]	MDA pIC ₅₀ [M]
27	T14	CH ₃	CH ₃	3,2 x 10 ⁻⁶	5,49
28	T15	H	H	7,8 x 10 ⁻⁷	6,11

Tabelle 4

Hemmaktivitäten der Arylketone der Formel:

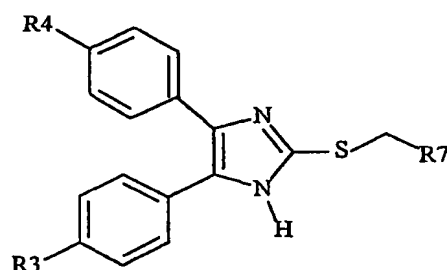
5



Beispiel	Verbindung	R	n	MDA IC ₅₀ [M]	MDA pIC ₅₀ [M]
25	T11	H	1	9,5 x 10 ⁻⁹	8,02
26	T12	Cl	1	4,6 x 10 ⁻⁸	7,34
49	T13	H	2	2,1 x 10 ⁻⁸	7,68

Tabelle 5

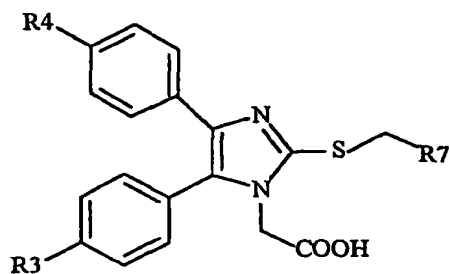
10 Hemmaktivitäten der Heteroarylmethylsulfide der Formel:



Beispiel	Verbindung	R ⁷	R ⁴	R ³	MDA IC ₅₀ [M]	MDA pIC ₅₀ [M]
30	T69	2-Pyridyl	OCH ₃	OCH ₃	1,0 x 10 ⁻⁷	7,00
31	T70	3-Pyridyl	OCH ₃	OCH ₃	3,0 x 10 ⁻⁹	8,52
32	T71	4-Pyridyl	OCH ₃	OCH ₃	3,0 x 10 ⁻⁹	8,52
33	T72	2-Chinolyl	OCH ₃	OCH ₃	9,0 x 10 ⁻⁸	7,05
34	T73	2-Benzimidazolyl	OCH ₃	OCH ₃	3,9 x 10 ⁻⁷	6,41
36	T83	2-Pyridyl	Cl	Cl	3,3 x 10 ⁻⁷	6,48
38	T91	2-Pyridyl	H	H	7,0 x 10 ⁻⁷	6,15

Tabelle 6Hemmaktivitäten der N¹-Essigsäure-Derivate der Formel:

5

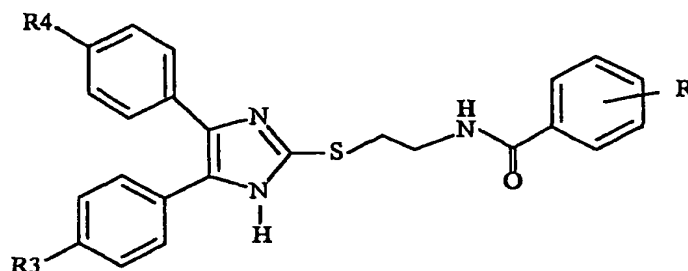


Beispiel	Verbindung	R ⁷	R ⁴	R ³	MDA IC ₅₀ [M]	MDA pIC ₅₀ [M]
130	T77	4-Pyridyl	OCH ₃	OCH ₃	7,2 x 10 ⁻⁷	6,14
133	T109	2-Pyridyl	Cl	OCH ₃	4,9 x 10 ⁻⁷	6,31

Tabelle 7

Hemmaktivitäten der Arylamide der Formel:

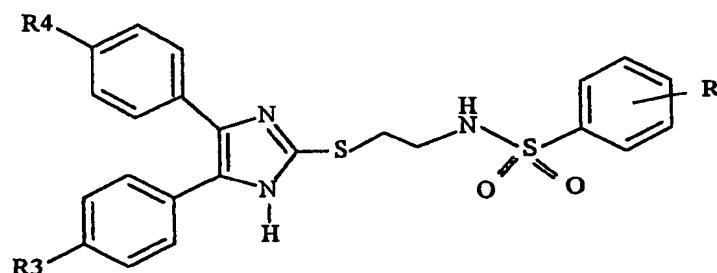
5



Beispiel	Verbindung	R	R ⁴	R ³	MDA IC ₅₀ [M]	MDA pIC ₅₀ [M]
29	T28	H	OCH ₃	OCH ₃	5,4 x 10 ⁻⁷	6,27
86	T32	4-Cl	OCH ₃	OCH ₃	2,5 x 10 ⁻⁷	6,60
87	T33	3-Cl	OCH ₃	OCH ₃	9,3 x 10 ⁻⁷	6,03
88	T34	2-Cl	OCH ₃	OCH ₃	6,2 x 10 ⁻⁸	7,21
89	T35	2,4-diCl	OCH ₃	OCH ₃	1,5 x 10 ⁻⁷	6,82
90	T36	2,6-diCl	OCH ₃	OCH ₃	1,1 x 10 ⁻⁷	6,96
91	T37	3,5-diCl	OCH ₃	OCH ₃	5,2 x 10 ⁻⁷	6,28
92	T38	4-F	OCH ₃	OCH ₃	2,5 x 10 ⁻⁷	6,60
93	T39	4-CN	OCH ₃	OCH ₃	1,4 x 10 ⁻⁷	6,85
94	T40	4-NO ₂	OCH ₃	OCH ₃	8,1 x 10 ⁻⁸	7,09
95	T41	2-NO ₂	OCH ₃	OCH ₃	1,7 x 10 ⁻⁷	6,77
96	T42	4- CF ₃	OCH ₃	OCH ₃	3,2 x 10 ⁻⁷	6,49
97	T43	3- CF ₃	OCH ₃	OCH ₃	1,0 x 10 ⁻⁷	7,00
98	T44	3,5-diCF ₃	OCH ₃	OCH ₃	5,2 x 10 ⁻⁷	6,28
99	T45	4- OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃	1,0 x 10 ⁻⁶	6,00
100	T46	3,4,5-triOCH ₃	OCH ₃	OCH ₃	6,4 x 10 ⁻⁷	6,22
101	T47	4- CH ₃	OCH ₃	OCH ₃	1,4 x 10 ⁻⁷	6,85
102	T48	4-tertC ₄ H ₉	OCH ₃	OCH ₃	8,2 x 10 ⁻⁸	7,09
56	T85	H	Cl	Cl	4,5 x 10 ⁻⁷	6,35
61	T94	H	H	H	2,1 x 10 ⁻⁶	5,68
64	T98	H	F	F	1,0 x 10 ⁻⁶	6,00
70	T106	H	Cl	H	9,0 x 10 ⁻⁷	6,05
73	T110	H	Cl	OCH ₃	3,3 x 10 ⁻⁶	5,48

Tabelle 8

Hemmaktivitäten der Arylsulfonamide der Formel:

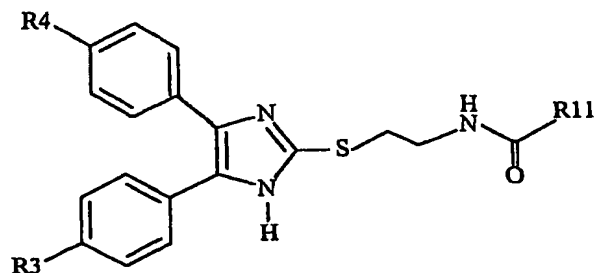


5

Beispiel	Verbindung	R	R ⁴	R ³	MDA IC ₅₀ [M]	MDA pIC ₅₀ [M]
76	T17	H	OCH ₃	OCH ₃	5,0 x 10 ⁻⁸	7,30
50/77	T18	4-Cl	OCH ₃	OCH ₃	2,8 x 10 ⁻⁷	6,55
78	T20	4-F	OCH ₃	OCH ₃	6,0 x 10 ⁻⁸	7,22
79	T21	2-NO ₂	OCH ₃	OCH ₃	1,1 x 10 ⁻⁷	6,96
80	T22	3,5-diCF ₃	OCH ₃	OCH ₃	4,1 x 10 ⁻⁷	6,39
82	T24	4-CH ₃	OCH ₃	OCH ₃	4,8 x 10 ⁻⁸	7,32
83	T25	2,4,6-triCH ₃	OCH ₃	OCH ₃	3,2 x 10 ⁻⁷	6,49
84	T26	4-tertC ₄ H ₉	OCH ₃	OCH ₃	4,9 x 10 ⁻⁷	6,31
85	T27	4-NHCOCH ₃	OCH ₃	OCH ₃	1,8 x 10 ⁻⁸	7,74
74	T111	4-Cl	Cl	OCH ₃	1,3 x 10 ⁻⁷	6,89

Tabelle 9

Hemmaktivitäten der Alkylamide der Formel:



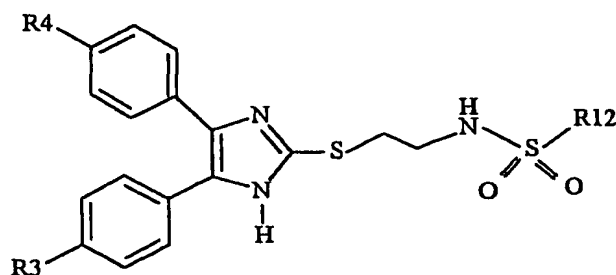
5

Beispiel	Verbindung	R ¹¹	R ⁴	R ³	MDA IC ₅₀ [M]	MDA pIC ₅₀ [M]
52	T49	CH ₃	OCH ₃	OCH ₃	1,0 x 10 ⁻⁸	8,00
103	T50	CH ₂ CH ₃	OCH ₃	OCH ₃	4,7 x 10 ⁻⁸	7,33
104	T51	CH(CH ₃) ₂	OCH ₃	OCH ₃	8,8 x 10 ⁻⁹	8,06
105	T52	C(CH ₃) ₃	OCH ₃	OCH ₃	4,2 x 10 ⁻⁷	6,38
112	T59	CH ₂ Ph	OCH ₃	OCH ₃	5,4 x 10 ⁻⁸	7,27
113	T60	(CH ₂) ₂ Ph	OCH ₃	OCH ₃	1,5 x 10 ⁻⁷	8,82
114	T61	CH=CHPh	OCH ₃	OCH ₃	1,8 x 10 ⁻⁷	6,74
115	T62	CH(Ph) ₂	OCH ₃	OCH ₃	1,3 x 10 ⁻⁷	6,89
55	T84	CH ₃	Cl	Cl	1,1 x 10 ⁻⁶	5,96

10

Tabelle 10

Hemmaktivitäten der Alkylsulfonamide der Formel:



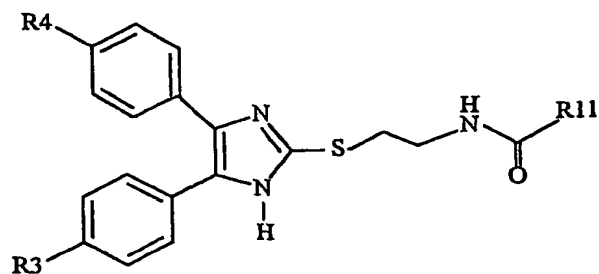
5

Beispiel	Verbindung	R ¹²	R ⁴	R ³	MDA IC ₅₀ [M]	MDA pIC ₅₀ [M]
116	T63	CH ₃	OCH ₃	OCH ₃	7,6 x 10 ⁻⁸	7,12
117	T64	CH ₂ CH ₃	OCH ₃	OCH ₃	3,9 x 10 ⁻⁸	7,41
118	T65	CH(CH ₃) ₂	OCH ₃	OCH ₃	1,0 x 10 ⁻⁸	8,00
119	T66	CH ₂ Ph	OCH ₃	OCH ₃	1,0 x 10 ⁻⁷	7,00

Tabelle 11

Hemmaktivitäten der Heteroaryl- und Naphthylamide der Formel:

5

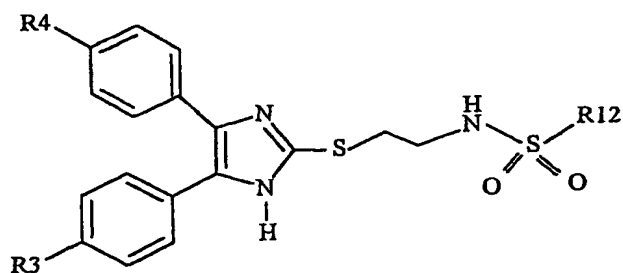


Beispiel	Verbindung	R ¹¹	R ⁴	R ³	MDA IC ₅₀ [M]	MDA pIC ₅₀ [M]
106	T53	2-Furyl	OCH ₃	OCH ₃	3,5 x 10 ⁻⁷	6,46
107	T54	2-Thienyl	OCH ₃	OCH ₃	1,0 x 10 ⁻⁷	7,00
108	T55	1-Naphthyl	OCH ₃	OCH ₃	5,6 x 10 ⁻⁷	6,25
109	T56	2-Naphthyl	OCH ₃	OCH ₃	4,0 x 10 ⁻⁸	7,40

10

Tabelle 12

Hemmaktivitäten der Naphthylsulfonamide der Formel:

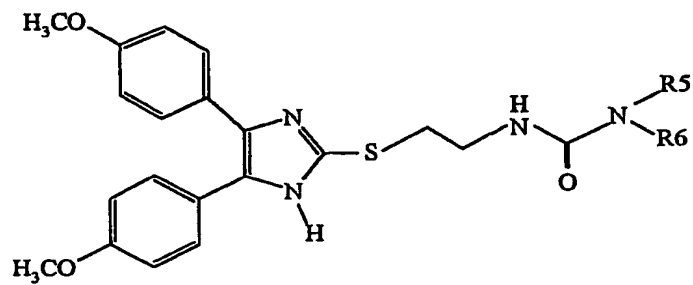


15

Beispiel	Verbindung	R ¹²	R ⁴	R ³	MDA IC ₅₀ [M]	MDA pIC ₅₀ [M]
120	T67	1-Naphthyl	OCH ₃	OCH ₃	3,8 x 10 ⁻⁷	6,42
121	T68	2-Naphthyl	OCH ₃	OCH ₃	1,3 x 10 ⁻⁷	6,89

Tabelle 13

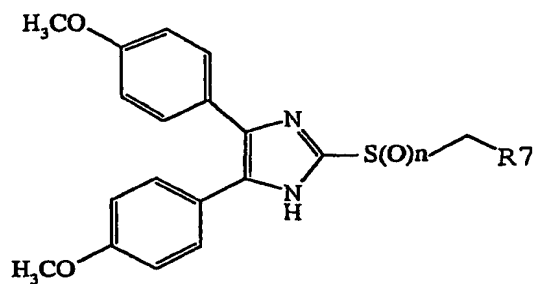
5 Hemmaktivitäten der Harnstoff-Derivate der Formel:



Beispiel	Verbindung	R ⁵ , R ⁶	MDA IC ₅₀ [M]	MDA pIC ₅₀ [M]
110	T57	CH ₃	7,8 x 10 ⁻⁸	7,11
111	T58	C ₂ H ₅	5,0 x 10 ⁻⁸	7,30

Tabelle 14

Hemmaktivitäten der Sulfone und deren Sulfid-Analoga der Formel:

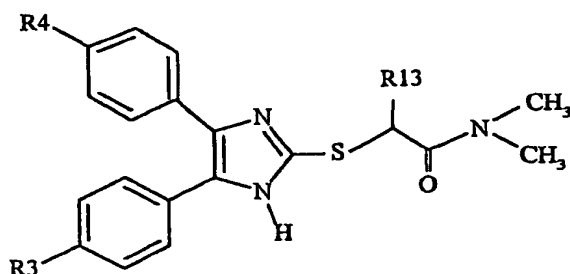


5

Beispiel	Verbindung	R ⁷	n	MDA IC ₅₀ [M]	MDA pIC ₅₀ [M]
	T69	2-Pyridyl	0	1,0 x 10 ⁻⁷	7,00
134	T74	2-Pyridyl	2	8,1 x 10 ⁻⁸	7,09
30	T79	COOC ₂ H ₅	0	1,2 x 10 ⁻⁸	7,92
135	T80	COOC ₂ H ₅	2	7,5 x 10 ⁻⁹	8,12

Tabelle 15

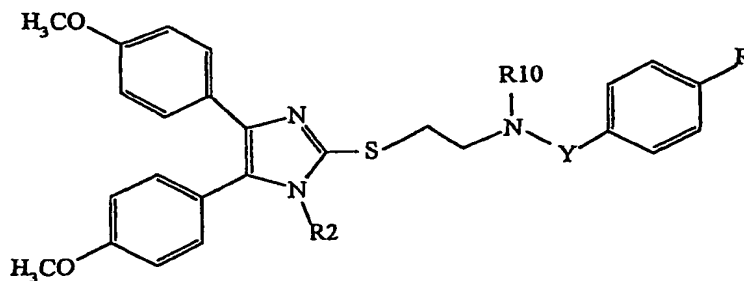
Hemmaktivitäten der N,N-Acetamide der Formel:



Beispiel	Verbindung	R ¹³	R ³ , R ⁴	MDA IC ₅₀ [M]	MDA pIC ₅₀ [M]
24	T6	H	OCH ₃	1,0 x 10 ⁻⁸	8,00
135	T8	CH ₃	OCH ₃	4,2 x 10 ⁻⁷	6,38
37	T87	H	Cl	1,5 x 10 ⁻⁶	5,82
139	T88	CH ₃	Cl	5,2 x 10 ⁻⁶	5,28

Tabelle 16

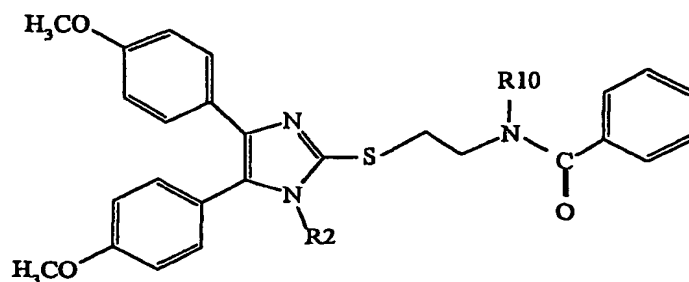
Hemmaktivitäten der Dimethyl-Verbindungen der Formel:



Beispiel	Verbindung	R ² , R ¹⁰	R	Y	MDA IC ₅₀ [M]	MDA pIC ₅₀ [M]
138	T31	CH ₃	H	C=O	8,4 x 10 ⁻⁸	7,08
137	T19	CH ₃	Cl	SO ₂	6,9 x 10 ⁻⁸	7,16

Tabelle 17

Hemmaktivitäten der Methyl-Derivate der Formel:



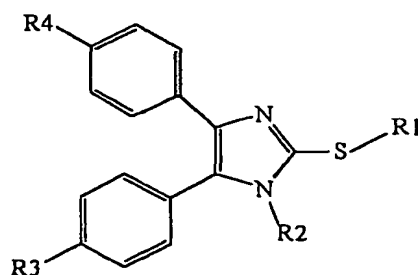
5

Beispiel	Verbindung	R ¹⁰	R ²	MDA IC ₅₀ [M]	MDA pIC ₅₀ [M]
140	T29	CH ₃	H	2,1 x 10 ⁻⁸	7,68
51	T30	H	CH ₃	4,2 x 10 ⁻⁸	7,38

- 10 Erfindungsgemäß besonders geeignete Verbindungen sind die Verbindungen T2, T11, T51, T70, T71 und T80 mit IC₅₀-Werten im molaren Bereich von 10⁻⁹. Diese Verbindungen zeigen eine besonders hohe Wirksamkeit zur Hemmung der Cyclooxygenase-1.
- 15 Die Ergebnisse der *in-vitro*-Tests für die COX-2-Hemmung sind in nachstehender Tabelle 18 gezeigt.

Tabelle 18

- 20 COX-2-Hemmung durch Verbindungen der Formel:



Bei- spiel	Nr.	R ⁴	R ³	R ¹	R ²	IC ₅₀ [M]	pIC ₅₀ [M]
43	T2	OCH ₃	OCH ₃	CON(C ₂ H ₅) ₂	H	2,4 x 10 ⁻⁶	5,62
24	T6	OCH ₃	OCH ₃	CH ₂ CON(CH ₃) ₂	H	2,3 x 10 ⁻⁶	5,64
46	T7	OCH ₃	OCH ₃	CH(COCH ₃)CON(CH ₃) ₂	H	5,0 x 10 ⁻⁷	6,30
25	T11	OCH ₃	OCH ₃	CH ₂ COPh	H	2,6 x 10 ⁻⁷	6,59
50/77	T18	OCH ₃	OCH ₃	CH ₂ CH ₂ NHSO ₂ Ph-4Cl	H	3,0 x 10 ⁻⁶	5,52
80	T22	OCH ₃	OCH ₃	CH ₂ CH ₂ NHSO ₂ Ph-3,5-diCF ₃	H	1,5 x 10 ⁻⁶	5,82
85	T27	OCH ₃	OCH ₃	CH ₂ CH ₂ NHSO ₂ Ph-4NHCOCH ₃	H	1,2 x 10 ⁻⁶	5,92
140	T29	OCH ₃	OCH ₃	CH ₂ CH ₂ N(CH ₃)COPh	H	1,0 x 10 ⁻⁸	8,00
138	T31	OCH ₃	OCH ₃	CH ₂ CH ₂ N(CH ₃)COPh	CH ₃	9,1 x 10 ⁻⁷	6,04
52	T49	OCH ₃	OCH ₃	CH ₂ CH ₂ NHCOCH ₃	H	2,7 x 10 ⁻⁶	5,57
110	T57	OCH ₃	OCH ₃	CH ₂ CH ₂ NHCON(CH ₃) ₂	H	2,1 x 10 ⁻⁷	6,68
30	T69	OCH ₃	OCH ₃	2-Pyridylmethyl	H	2,4 x 10 ⁻⁷	6,62
55	T84	Cl	Cl	CH ₂ CH ₂ NHCOCH ₃	H	2,7 x 10 ⁻⁶	5,57
72	T108	Cl	OCH ₃	CON(C ₂ H ₅) ₂	H	1,0 x 10 ⁻⁶	6,00
133	T109	Cl	OCH ₃	2-Pyridylmethyl	CH ₂ COOH	1,0 x 10 ⁻⁶	6,00
74	T111	Cl	OCH ₃	CH ₂ CH ₂ NHSO ₂ Ph-4Cl	H	8,0 x 10 ⁻⁷	6,10

5

Es wurde gefunden, dass die erfindungsgemäße Verbindung T29 beide Isoenzyme, COX-1 und COX-2, mit etwa gleich hoher Potenz hemmt. Eine mittelstarke Hemmung für beide Enzyme wurde bei der Verbindung T 109 beobachtet.

10

Die erfindungsgemäßen Verbindungen und die Verfahren zu ihrer Herstellung werden nun an nachstehenden Beispielen näher beschrieben, welche die Erfindung in keiner Weise beschränken.

15 Beispiele

In den Beispielen werden zunächst die Synthesen der mit Z benannten Zwischenverbindungen Z1 bis Z22 beschrieben aus denen die nachfolgenden erfindungsgemäßen Verbindungen T1 bis
20 T111 gewonnen wurden.

a) Synthese symmetrischer Benzoine

Beispiel 1: Synthese von 1,2-Bis(4-chlorphenyl)-2-hydroxyethanon(4,4'-dichlorbenzoin) (Z1)

5

42,2 g 4-Chlorbenzaldehyd und 5 g KCN wurden in 300 ml einer 1:1 Mischung von Ethanol und Wasser 6 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde das Ethanol abgezogen, der Rückstand im Eisbad gekühlt und die überstehende wässrige Phase abdekantiert. Das Produkt wurde aus Ethanol/Petrolether umkristallisiert und getrocknet. Es wurden 22 g der im Titel genannten Verbindung Z1 gewonnen.

15

Beispiel 2: Synthese von 1,2-Bis(4-fluorphenyl)-2-hydroxyethanon(4,4'-dichlorbenzoin) (Z2)

50 g 4-Fluorbenzaldehyd wurden nach dem gleichen Verfahren wie in Beispiel 1 umgesetzt. Es wurden 29 g gewonnen.

20

Beispiel 3: Synthese von 1,2-Bis[4-(trifluormethyl)phenyl]-2-hydroxyethanon(4,4'-trifluormethylbenzoin) (Z3)

50 g 4-Fluorbenzaldehyd wurden nach dem gleichen Verfahren wie in Beispiel 1 umgesetzt. Die Ausbeute betrug 28 g.

25

b) Synthese unsymmetrischer Benzoine

Beispiel 4: Synthese von 2-Phenyl-1,3-dithian (Z4)

30

26,5 g (0,25 mol) Benzaldehyd und 27,1 g (0,25 mol) Propandithiol wurden in Chloroform gelöst und im Eisbad gekühlt. Dann wurde HCl-Gas etwa 5 min bis zur Sättigung eingeleitet und die Lösung bei RT (Raumtemperatur) stehen gelassen. Die Reaktionsmischung wurde zweimal mit 100 ml Wasser, dreimal mit 100 ml 10%-iger KOH-Lösung und nochmals zweimal mit 100 ml Wasser gewaschen. Die organischen Phasen wurden mit Na₂SO₄ getrocknet, im Rotationsverdampfer eingedampft und aus Methanol umkristallisiert. Die Ausbeute betrug 34,9 g.

35

Beispiel 5: Synthese von 2-(4-Chlorphenyl)-1,3-dithian (Z5)

34 g (0,24 mol) 4-Chlorbenzaldehyd wurden mit der gleichen molaren Menge Propandithiol nach dem Verfahren wie in Beispiel 5 4 beschrieben umgesetzt. Die Ausbeute betrug 48,64 g.

Beispiel 6: Synthese von 2-Chlorphenyl-(2-phenyl-1,3-dithian-2-yl)methanol (Z6)

10 33,0 g (0,169 mol) der Verbindung Z4 aus Beispiel 4 wurden in trockenem THF gelöst und auf -60°C abgekühlt. Dann wurden unter Stickstoff 112 ml (0,178 mol) n-Butyllithium (BuLi) zugegeben und das Reaktionsgemisch 15-30 min in der Kälte gerührt. Es wurden 24,0 g (0,169 mol) 4-Chlorbenzaldehyd 15 zugegeben und 1 Stunde bei RT gerührt. Das THF (Tetrahydrofuran) wurde dann abgezogen, der Rückstand mit Wasser versetzt und viermal mit CH₂Cl₂ extrahiert. Die organische Phase wurde je zweimal mit Wasser, 7%-iger KOH und nochmals mit Wasser gewaschen, mit Na₂SO₄ getrocknet und im 20 Rotationsverdampfer eingedampft. Die Ausbeute betrug 48,5 g.

Beispiel 7: Synthese von 2-(4-Chlorphenyl)-1,3-dithian-2-yl-4-methoxyphenylmethanol (Z7)

25 47 g (0,204 mol) der Verbindung Z 5 aus Beispiel 5 und die gleiche molare Menge 4-Methoxybenzaldehyd wurden zusammen mit 112 ml (0,178 mol) BuLi wie in Beispiel 6 umgesetzt. Die Ausbeute der im Titel benannten Verbindung betrug 64,2 g.

30 Beispiel 8: Synthese von 2-(4-Chlorphenyl)-2-hydroxy-1-phenylethan-1-on (Z8)

46,6 g (0,138 mol) der Verbindung Z6 wurde mit 80,0 g (0,295 mol) HgCl₂ und 40,0 g (0,185 mol) HgO in 600 ml 90%-igem Methanol 5 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Die Feststoffe wurden abfiltriert und mit CH₂Cl₂ sowie Diethylether gewaschen. Das Filtrat wurde eingedampft, der Rückstand mit Wasser versetzt und viermal mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden nacheinander mit Wasser, 5%-iger

NH₄Cl-Lösung und wieder mit Wasser gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet, im Rotationsverdampfer eingedampft und aus Petrol-ether umkristallisiert. Die Ausbeute betrug 24,8 g.

5 Beispiel 9: Synthese von 2-(4-Chlorphenyl)-2-hydroxy-(4-methoxyphenyl)ethan-1-on (Z9)

64,2 g (0,175 mol) der Verbindung Z7 wurden wie in Beispiel 8 umgesetzt. Die Ausbeute betrug 35,89 g.

10

c) Synthese der 4,5-Diaryl-1H-imidazol-2-thiole

Beispiel 10: Synthese von 4,5-Diphenyl-1H-imidazol-2-thiol (Z10)

15

21,2 g (0,10 mol) Benzoin wurden mit 10,8 g (0,15 mol) Thioharnstoff unter Erwärmung in DMF (Dimethylformamid) gelöst und 15 Std. unter Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde das DMF abgezogen und der Rückstand mit Ethanol versetzt. Der dabei entstandene Niederschlag wurde abgesaugt, mit kaltem Ethanol nachgewaschen, getrocknet und ohne weitere Reinigung weiterverwendet. Die Ausbeute betrug 18,4 g.

20

Beispiel 11: Synthese von 4,5-Bis(4-methoxyphenyl)-1H-imidazol-2-thiol (Z11)

25

27,23 g (0,1 mol) p-Anisoin und 10,8 g (0,15 mol) Thioharnstoff wurden wie in Beispiel 10 umgesetzt. Die Ausbeute betrug 20 g.

30

Beispiel 12: Synthese von 4,5-Bis(4-chlorphenyl)-1H-imidazol-2-thiol (Z12)

22 g (78,5 mol) der Verbindung Z1 aus Beispiel 1 und 12 g (157 mol) Thioharnstoff wurden wie in Beispiel 10 umgesetzt. Die Ausbeute betrug 15,7 g.

35

Beispiel 13: Synthese von 4,5-Bis(4-fluorphenyl)-1H-imidazol-2-thiol (Z13)

5 29 g (0,12 mol) der Verbindung Z2 aus Beispiel 2 und 18 g (0,24 mol) Thioharnstoff wurden wie in Beispiel 10 umgesetzt. Die Ausbeute betrug 17,9 g.

10 Beispiel 14: Synthese von 4,5-Bis[4-(trifluormethyl)phenyl]-1H-imidazol-2-thiol (Z14)

28 g (0,08 mol) der Verbindung Z3 aus Beispiel 3 und 12 g (0,16 mol) Thioharnstoff wurden wie in Beispiel 10 umgesetzt. Die Ausbeute betrug 7,4 g.

15

Beispiel 15: Synthese von 4,5-Bis(4-methoxyphenyl)-1-methyl-1H-imidazol-2-thiol (Z15)

20 13,6 g (50 mmol) p-Anisoin und 6,8 g (75 mmol) N-Methylthioharnstoff wurden wie in Beispiel 10 umgesetzt. Die Ausbeute betrug 7,4 g.

Beispiel 16: Synthese von 4-(4-Chlorphenyl)-5-phenyl-1H-imidazol-2-thiol (Z16)

25

24,8 g (0,10 mol) der Verbindung Z8 aus Beispiel 8 und 10,8 g (0,15 mol) Thioharnstoff wurden wie in Beispiel 10 umgesetzt. Die Ausbeute betrug 11,3 g.

30 Beispiel 17: Synthese von 4-(4-Chlorphenyl)-5-(4-methoxyphenyl)-1H-imidazol-2-thiol (Z17)

35 35,9 g (0,13 mol) der Verbindung Z9 aus Beispiel 9 und 15,2 g (0,20 mol) Thioharnstoff wurden wie in Beispiel 10 umgesetzt. Die Ausbeute betrug 17 g.

d) Synthese von N¹-(4-Chlorphenyl)-2-chloracetamid

Beispiel 18: Synthese von N¹-(4-Chlorphenyl)-2-chloracetamid (Z18)

3,4 g (30 mol) 2-Chloressigsäurechlorid wurden in wasserfreiem Dioxan gelöst und eine Lösung mit 3,8 g (30 mol) 4-Chloranilin zugetropft. Nach einer Stunde wurde der Ansatz in Eiswasser gegossen, mit verdünnter Salzsäure angesäuert, der Überstand abgesaugt und der Rückstand mit Wasser neutral gewaschen. Das Reaktionsprodukt wurde aus Ethanol umkristallisiert. Die Ausbeute betrug 3,2 g.

e) Synthese von N¹-(2-Halogenethyl)-4-chlorbenzolsulfonamiden

Beispiel 19: Synthese von N¹-(2-Chlorethyl)-4-chlorbenzolsulfonamid (Z19)

11,6 g (100 mmol) 2-Chlorethylamin-HCl wurden in Dichlormethan suspendiert. Es wurden 13,8 g (175 mmol) Pyridin zugegeben, 10 min gerührt und dann 15,8 g (75 mmol) 4-Chlorbenzolsulfonylchlorid, gelöst in Dichlormethan, zugetropft. Das Reaktionsgemisch wurde 8-10 Stunden unter Rückfluss erhitzt, anschließend mit Wasser versetzt und mit HCl auf einen pH-Wert von 1-2 eingestellt. Die organische Phase wurde dreimal mit 3%iger HCl gewaschen und die wässrige Phase 3-4-mal mit Dichlormethan ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Na₂SO₄ getrocknet, im eingedampft und aus Ethanol umkristallisiert. Die Ausbeute betrug 11 g.

Beispiel 20: Synthese von N¹-(2-Bromethyl)-4-chlorbenzolsulfonamid (Z20)

15,4 g (75 mmol) 2-Bromethylamin-HBr, 11,8 g (150 mmol) Pyridin und 10,6 g (50 mmol) 4-Chlorbenzolsulfonylchlorid wurden wie in Beispiel 19 umgesetzt. Die Ausbeute betrug 6,5 g.

f) Verbindungen, die durch nukleophile Substitution der 4,5-Diaryl-1H-imidazol-2-thiole in 2-Position mit Hilfe einer Natriummethanolat-Lösung gewonnen wurden

Beispiel 21: Synthese von 2-[4,5-Bis(4-methoxyphenyl)-1H-imidazol-2-yl-sulfanyl]propanamin (Z21)

5 Zu einer Vorlage von 1,0 g (42 mmol) Na⁰ wurde trockenes Methanol langsam zugetropft, so dass die Lösung mäßig siedete. 5,0 g (16 mmol) der Verbindung Z11 aus Beispiel 11 wurden zugegeben und das Reaktionsgemisch 10 min bei RT gerührt. Dann wurden 3,5 g (16 mmol) 3-Brompropylamin-HBr, gelöst in Methanol, zugesetzt und das Gemisch 2 Std. unter Rückfluss 10 erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde das Produkt aufgearbeitet, indem das Methanol abgezogen, der Rückstand mit Dichlormethan versetzt und mit 1 N NaOH und Wasser gewaschen wurde. Die organische Phase wurde über Na₂SO₄ getrocknet und eingedampft. Die Ausbeute betrug 3,5 g.

15 Beispiel 22: Synthese von 2-[4-(4-Chlorphenyl)-5-(4-methoxyphenyl)-1H-imidazol-2-yl-sulfanylmethyl]pyridin (Z22)

20 387 mg (16,8 mmol) Na⁰, 2,5 g (7,89 mmol) der Verbindung Z17 aus Beispiel 17 und 1,3 g (7,89 mmol) 2-Chlormethylpyridin-HCl wurden wie in Beispiel 21 umgesetzt. Die Aufarbeitung erfolgte mittels Säulenchromatographie über Kieselgel, wobei mit Ethylacetat eluiert wurde. Die Ausbeute betrug 1,77 g.

25 Beispiel 23: Synthese von 2-[4,5-Bis(4-methoxyphenyl)-1H-imidazol-2-yl-sulfanyl]acetamid (T5)

230 mg (10 mmol) Na⁰, 2,5 g (8 mmol) der Verbindung Z11 aus Beispiel 11 und 748 g (8 mmol) 2-Chloracetamid wurden wie in 30 Beispiel 21 umgesetzt. Die Aufarbeitung erfolgte mittels Säulenchromatographie über Kieselgel, wobei mit Ethylacetat eluiert wurde. Es wurden 0,8 g der im Titel benannten Verbindung gewonnen.

IR (KBr): 1/λ (cm⁻¹) = 1670, 1610, 1500, 1440, 1240

35 In analoger Weise wie in Beispiel 23 beschrieben wurden nachstehende Verbindungen aus den genannten Ausgangsstoffen hergestellt:

Beispiel 24: N¹N¹-Dimethyl-2-[4,5-bis(4-methoxyphenyl)-1H-imidazol-2-yl-sulfanyl]acetamid (T6)

Ausgangsstoffe: 3,0 g (9,6 mmol) Z11; 1,2 g (9,6 mmol) 2-Chlor-N,N-dimethylacetamid; 230 mg (10 mmol) Na⁰
Ausbeute: 1,8 g
IR (KBr): $1/\lambda$ (cm⁻¹) = 2820, 1620, 1500, 1455, 1240, 830

Beispiel 25: 2-[4,5-Bis(4-methoxyphenyl)-1H-imidazol-2-yl-sulfanyl]-1-phenylethan-1-on (T11)

Ausgangsstoffe: 2,5 g (8 mmol) Z11; 748 mg (8 mmol) ω-Brom-acetophenon; 230 mg (10 mmol) Na⁰
Elutionsmittel: Ethylacetat/Dichlormethan 1:3
Ausbeute: 0,9 g
IR (KBr): $1/\lambda$ (cm⁻¹) = 1680, 1610, 1590, 1500, 1445, 1245, 830, 750, 690

Beispiel 26: 2-[4,5-Bis(4-methoxyphenyl)-1H-imidazol-2-yl-sulfanyl]-1-(4-chlorphenyl)ethan-1-on (T12)

Ausgangsstoffe: 3,0 g (9,6 mmol) Z11; 2,2 g (9,6 mmol) ω-Brom-4-chloracetophenon; 0,3 g (13 mmol) Na⁰
Elutionsmittel: Ethylacetat/Dichlormethan 1:3
Ausbeute: 2,3 g
IR (KBr): $1/\lambda$ (cm⁻¹) = 1680, 1610, 1585, 1500, 1460, 1245, 835

Beispiel 27: N,N-Dimethyl-[4,5-bis(4-methoxyphenyl)-1H-imidazol-2-yl-sulfanyl]ethanamin (T14)

Ausgangsstoffe: 5,0 g (16 mmol) Z11; 2,3 g (16 mmol) N,N-Dimethyl-2-chlorethanamin-HCl; 0,8 g (35 mmol) Na⁰;
Aufarbeitung: der Niederschlag wurde abgesaugt und verworfen. Das Filtrat wurde eingedampft und über eine Kieselgelsäule gereinigt, wobei als Elutionsmittel NH₃/Methanol/Aceton/Toluol verwendet wurde;
Ausbeute: 1,8 g
IR (KBr): $1/\lambda$ (cm⁻¹) = 2820, 1610, 1570, 1500, 1465, 1240, 830

Beispiel 28: 2-[4,5-Bis(4-methoxyphenyl)-1H-imidazol-2-yl-sulfanyl]ethanamin (T15)

- Ausgangsstoffe: 10,0 g (32 mmol) Z11; 7,71 g (32 mmol) 2-Chlorethylamin-HCl; 1,91 g (83 mmol) Na⁰
- Aufarbeitung: der Niederschlag wurde abfiltriert und verworfen. Das Filtrat wurde eingedampft, der Rückstand mit 10%-iger HCl versetzt und mehrmals mit Dichlormethan gewaschen. Die wässrige Phase wurde mit 10%-iger KOH alkalisch gestellt und mehrmals mit Diethylether und Dichlormethan ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Na₂SO₄ getrocknet und eingedampft. Das Produkt wurde aus Diethylether kristallisiert.
- Ausbeute: 5,9 g
- IR (KBr): $1/\lambda$ (cm⁻¹) = 1610, 1570, 1500, 1455, 1240, 830

Beispiel 29: N¹-(2-[4,5-Bis(4-methoxyphenyl)-1H-imidazol-2-yl-sulfanyl]ethyl)benzamid (T28)

- Ausgangsstoffe: 3,0 g (9,6 mmol) Z11; 1,8 g (9,6 mmol) N-(2-Chlorethyl)benzamid; 230 mg (10 mmol) Na⁰
- Elutionsmittel: Ethylacetat/Dichlormethan 5:1
- Ausbeute: 0,44 g
- IR (KBr): $1/\lambda$ (cm⁻¹) = 1635, 1610, 1500, 1460, 1240, 830, 710, 690

Beispiel 30: 2-[4,5-Bis(4-methoxyphenyl)-1H-imidazol-2-yl-sulfanylmethyl]pyridin (T69)

- Ausgangsstoffe: 2,9 g (9,1 mmol) Z11; 1,5 g (9,1 mmol) 2-Chlormethylpyridin-HCl; 460 mg (20 mmol) Na⁰
- Aufarbeitung: der Niederschlag wurde abgesaugt, mit Methanol gewaschen und verworfen. Das Filtrat wurde eingedampft und der Rückstand über eine Kieselgelsäule gereinigt, wobei mit Ethylacetat eluiert wurde.
- Ausbeute: 2,2 g
- IR (KBr): $1/\lambda$ (cm⁻¹) = 1610, 1590, 1500, 1440, 1250, 840, 800, 750

Beispiel 31: 3-[4,5-Bis(4-methoxyphenyl)-1H-imidazol-2-yl-sulfanylmethyl]pyridin (T70)

Ausgangsstoffe: 2,9 g (9,1 mmol) Z11; 1,5 g (9,1 mmol) 2-

5 Chlormethylpyridin-HCl; 460 mg (20 mmol) Na⁰

Aufarbeitung: der Niederschlag wurde abgesaugt, mit Methanol gewaschen und verworfen. Das Filtrat wurde eingedampft und der Rückstand über eine Kieselgelsäule gereinigt, wobei mit Ethylacetat eluiert wurde.

10 Ausbeute: 1,95 g

IR (KBr): $1/\lambda$ (cm⁻¹) = 1610, 1575, 1500, 1460, 1250, 830, 800, 710

Beispiel 32: 4-[4,5-Bis(4-methoxyphenyl)-1H-imidazol-2-yl-sulfanylmethyl]pyridin (T71)

15

Ausgangsstoffe: 2,9 g (9,1 mmol) Z11; 1,5 g (9,1 mmol) 2-

Chlormethylpyridin-HCl; 460 mg (20 mmol) Na⁰

Aufarbeitung: der Niederschlag wurde abgesaugt, mit Methanol gewaschen und verworfen. Das Filtrat wurde eingedampft und der Rückstand über eine Kieselgelsäule gereinigt, wobei mit Ethylacetat eluiert wurde.

20

Ausbeute: 2,06 g

IR (KBr): $1/\lambda$ (cm⁻¹) = 160, 1555, 1490, 1440, 1210, 840, 760, 670

25

Beispiel 33: 2-[4,5-Bis(4-methoxyphenyl)-1H-imidazol-2-yl-sulfanylmethyl]chinolin (T72)

30 Ausgangsstoffe: 1,5 g (4,8 mmol) Z11; 1,0 g (4,8 mmol) 2-

Chlormethylchinolin-HCl; 176 mg (12 mmol) Na⁰

Aufarbeitung: das Methanol wurde abgezogen, der Rückstand mit Wasser gewaschen und das Produkt aus Ethylacetat auskristallisiert.

35 Ausbeute: 1 g

IR (KBr): $1/\lambda$ (cm⁻¹) = 1610, 1590, 1500, 1440, 1240, 830, 800, 775

Beispiel 34: 2-[4,5-Bis(4-methoxyphenyl)-1H-imidazol-2-yl-sulfanylmethyl]-1H-indol (T73)

Ausgangsstoffe: 1,5 g (4,8 mmol) Z11; 0,8 g (4,8 mmol) 2-Chlormethylindol-HCl; 176 mg (12 mmol) Na⁰

Aufarbeitung: der Niederschlag wurde abgesaugt, mit Methanol gewaschen und verworfen. Das Filtrat wurde eingedampft, mit Wasser versetzt und mit CH₂Cl₂ sowie Ethylacetat ausgeschüttelt. Die organische Phase wurde über Na₂SO₄ getrocknet, eingedampft und der Rückstand aus CH₂Cl₂ auskristallisiert.
Ausbeute: 166 mg

IR (KBr): 1/λ (cm⁻¹) = 1615, 1525, 1505, 1250, 840

Beispiel 35: 2-[4,5-Bis(4-methoxyphenyl)-1H-imidazol-2-yl-sulfanyl]essigsäureethylester (T79)

Ausgangsstoffe: 2,5 g (8,1 mmol) Z11; 1,4 g (8,1 mmol) Bromessigsäureethylester; 230 mg (10 mmol) Na⁰

Elutionsmittel: Ethylacetat/Dichlormethan 1:3

Ausbeute: 2,2 g

IR (KBr): 1/λ (cm⁻¹) = 2950, 1740, 1610, 1570, 1500, 1460, 1250, 830

Beispiel 36: 2-[4,5-Bis(4-chlorphenyl)-1H-imidazol-2-yl-sulfanylmethyl]pyridin (T83)

Ausgangsstoffe: 3,0 g (9,3 mmol) Z12; 11,5 g (9,3 mmol) 2-Chlormethylpyridin-HCl; 460 mg (20 mmol) Na⁰

Elutionsmittel: Ethylacetat

Ausbeute: 1,8 g

IR (KBr): 1/λ (cm⁻¹) = 1590, 1500, 1435, 820, 775, 745

Beispiel 37: N¹N¹-Dimethyl-2-[4,5-bis(4-chlorphenyl)-1H-imidazol-2-yl-sulfanyl]acetamid (T87)

Ausgangsstoffe: 2,5 g (7,8 mmol) Z12; 1,0 g (7,8 mmol) 2-Chlor-N,N-dimethylacetamid; 230 mg (10 mmol) Na⁰

Aufarbeitung: Umkristallisierung aus Methanol

Ausbeute: 1,7 g

IR (KBr): $1/\lambda$ (cm^{-1}) = 1630, 1500, 1480, 825

Beispiel 38: 2-[4,5-Diphenyl-1H-imidazol-2-yl-sulfanylmethyl]-pyridin (T91)

5

Ausgangsstoffe: 3,0 g (12 mmol) Z10; 2,0 g (12 mmol) 2-Chlormethylpyridin-HCl; 598 mg (26 mmol) Na^0

Elutionsmittel: Ethylacetat/Dichlormethan 1:3

Ausbeute: 2,4 g

10 IR (KBr): $1/\lambda$ (cm^{-1}) = 3060, 2940, 1600, 1590, 1490, 1435, 765, 700, 750, 670

Beispiel 39: 2-[4,5-Bis(4-fluorphenyl)-1H-imidazol-2-yl-sulfanylmethyl]pyridin (T97)

15

Ausgangsstoffe: 5,0 g (17,3 mmol) Z13; 2,8 g (17,3 mmol) 2-Chlormethylpyridin-HCl; 830 mg (36 mmol) Na^0

Elutionsmittel: Ethylacetat

Ausbeute: 4,1 g

20 IR (KBr): $1/\lambda$ (cm^{-1}) = 1580, 1495, 1430, 830, 780, 740

Beispiel 40: 2-[4,5-Bis(4-trifluormethylphenyl)-1H-imidazol-2-yl-sulfanylmethyl]pyridin (T100)

25 Ausgangsstoffe: 2,9 g (7,7 mmol) Z14; 1,5 g (7,7 mmol) 2-Chlormethylpyridin-HCl; 414 mg (18 mmol) Na^0

Elutionsmittel: Ethylacetat

Ausbeute: 1,82 g

30 IR (KBr): $1/\lambda$ (cm^{-1}) = 3060, 2940, 1620, 1590, 1510, 1440, 1240, 850, 750, 690

Beispiel 41: 2-[4-(4-Chlorphenyl)-5-phenyl-1H-imidazol-2-yl-sulfanylmethyl]pyridin (T105)

35 Ausgangsstoffe: 2,0 g (6,97 mmol) Z16; 1,2 g (6,97 mmol) 2-Chlormethylpyridin-HCl; 350 mg (15,2 mmol) Na^0

Elutionsmittel: Ethylacetat

Ausbeute: 734 mg

IR (KBr): $1/\lambda$ (cm^{-1}) = 1590, 1500, 1430, 830, 770, 700, 740

g) Verbindungen, die durch nukleophile Substitution der 4,5-Diaryl-1H-imidazol-2-thiole in 2-Position mit Hilfe von n-Butyllithium gewonnen wurden

5

Beispiel 42: [4,5-Bis(4-methoxyphenyl)-1H-imidazol-2-yl]-N,N-dimethylcarbaminsäurethioester (T1)

1,0 g (3,2 mmol) der Verbindung Z11 aus Beispiel 11 wurden in absolutem THF suspendiert, auf -50°C abgekühlt und 2,5 ml (4 mmol) BuLi unter Stickstoff zugespritzt. Es wurde 5 min in der Kälte gerührt und dann wurden 0,4 g (3,2 mmol) N,N-Dimethylcarbamoylchlorid, die in THF gelöst waren, zugetropft. Das Reaktionsgemisch wurde über Nacht bei RT gerührt. Die Auf-

15 arbeitung erfolgte mittels Säulenchromatographie über Kieselgel, wobei mit Ethylacetat eluiert wurde. Es wurden 740 mg der im Titel genannten Verbindung gewonnen.

IR (KBr): $1/\lambda$ (cm⁻¹) = 1660, 1615, 1525, 1505, 1460, 1250, 840

20 Beispiel 43: [4,5-Bis(4-methoxyphenyl)-1H-imidazol-2-yl]-N,N-diethylcarbaminsäurethioester (T2)

Die Synthese erfolgte wie in Beispiel 42 beschrieben, außer dass im nach Zugabe des BuLi N,N-Diethylcarbamoylchlorid

25 zugegeben wurde. Es wurden 841 mg der im Titel genannten Verbindung gewonnen.

IR (KBr): $1/\lambda$ (cm⁻¹) = 2970, 1650, 1610, 1570, 1500, 1455, 1240, 830

30 In analoger Weise wie in Beispiel 42 beschrieben wurden nachstehende Verbindungen aus den genannten Ausgangsstoffen hergestellt:

35 Beispiel 44: [4,5-Bis(4-methoxyphenyl)-1H-imidazol-2-yl]-N,N-diisopropylcarbaminsäurethioester (T3)

Ausgangsstoffe: 2,5 g (8 mmol) Z11; 1,3 g (8 mmol) Diisopropylcarbamoylchlorid; 6,5 ml (10 mmol) BuLi

Elutionsmittel: Ethylacetat/Dichlormethan 1:10

Ausbeute: 840 mg

IR (KBr): $1/\lambda$ (cm^{-1}) = 2830, 1665, 1610, 1500, 1460, 1420, 1245, 830

5 Beispiel 45: [4,5-Bis(4-methoxyphenyl)-1H-imidazol-2-yl]-morpholin-4-carbaminsäurethioester (T4)

Ausgangsstoffe: 2,5 g (8,1 mmol) Z11; 1,2 g (8,1 mmol)

Morpholin-4-carbamoylchlorid; 6,1 ml (9,8 mmol) BuLi

10 Elutionsmittel: Ethylacetat

Ausbeute: 2,1 g

IR (KBr): $1/\lambda$ (cm^{-1}) = 2960, 2815, 1650, 1605, 1570, 1500, 1450, 1240, 1210, 830

15 Beispiel 46: N¹,N¹-Dimethyl-2-[4,5-bis(4-methoxyphenyl)-1H-imidazol-2-ylsulfanyl]-3-oxobutanamid (T7)

Ausgangsstoffe: 1,0 g (3,2 mmol) Z11; 10,5 g (3,2 mmol) 2-

Chlor-N,N-dimethylacetoacetamid; 3 ml (4,8 mmol) BuLi

20

Elutionsmittel: Ethylacetat

Ausbeute: 281 mg

IR (KBr): $1/\lambda$ (cm^{-1}) = 2960, 2820, 1750, 1715, 1635, 1610, 1570, 1500, 1460, 1245, 830

25

Beispiel 47: N¹-Phenyl-2-[4,5-bis(4-methoxyphenyl)-1H-imidazol-2-ylsulfanyl]acetamid (T9)

Ausgangsstoffe: 1,0 g (3,2 mmol) Z11; 0,6 g (3,2 mmol) N-

30 Chloracetylanilin; 2,1 ml (3,4 mmol) BuLi

Elutionsmittel: Ethylacetat/Dichlormethan 1:3

Ausbeute: 687 mg

IR (KBr): $1/\lambda$ (cm^{-1}) = 1670, 1610, 1560, 1500, 1440, 1245, 830, 750, 690

35

Beispiel 48: N¹-(4-Chlorphenyl)-2-[4,5-bis(4-methoxyphenyl)-1H-imidazol-2-ylsulfanyl]acetamid (T10)

Ausgangsstoffe: 1,0 g (3,2 mmol) Z11; 0,7 g (3,2 mmol) Z18;
2,1 ml (3,4 mmol) BuLi

Elutionsmittel: Ethylacetat/Dichlormethan 1:3

Ausbeute: 430 mg

5 IR (KBr): $1/\lambda$ (cm^{-1}) = 1660, 1600, 1500, 1450, 1250, 830

Beispiel 49: 3-[4,5-Bis(4-methoxyphenyl)-1H-imidazol-2-ylsulfanyl]-1-phenylpropan-1-on (T13)

10 Ausgangsstoffe: 660 mg (1,9 mmol) Z11; 324 mg (1,9 mmol) β -Chlorpropiofenon; 1,4 ml (2,1 mmol) BuLi

Elutionsmittel: Ethylacetat/Dichlormethan 1:5

Ausbeute: 100 mg

15 IR (KBr): $1/\lambda$ (cm^{-1}) = 1680, 1610, 1580, 1510, 1470, 1255, 840, 750, 700

Beispiel 50: N¹-(2-[4,5-Bis(4-methoxyphenyl)-1H-imidazol-2-ylsulfanyl]ethyl)-4-chlorbenzolsulfonamid (T18)

20 Ausgangsstoffe: 6,76 g (21,6 mmol) Z11; 5,50 g (21,6 mmol) Z19; 14,0 ml (22,4 mmol) BuLi

Elutionsmittel: Ethylacetat/Dichlormethan 1:10

Ausbeute: 5,6 g

25 IR (KBr): $1/\lambda$ (cm^{-1}) = 2840, 1610, 1580, 1500, 1460, 1320, 1250, 1160, 835

Beispiel 51: N¹-(2-[4,5-Bis(4-methoxyphenyl)-1-methyl-1H-imidazol-2-ylsulfanyl]ethyl)benzamid (T30)

30 Ausgangsstoffe: 457 mg (1,4 mmol) Z15; 257 mg (1,4 mmol) N-(2-Chlorethyl)benzamid; 1,0 ml (1,6 mmol) BuLi

Elutionsmittel: Ethylacetat/Dichlormethan 1:3

Ausbeute: 350 mg

35 IR (KBr): $1/\lambda$ (cm^{-1}) = 1655, 1615, 1580, 1500, 1460, 1250, 840, 760, 710

Beispiel 52: N¹-(2-[4,5-Bis(4-methoxyphenyl)-1H-imidazol-2-ylsulfanyl]ethyl)acetamid (T49)

- 5 Ausgangsstoffe: 2,5 g (8 mmol) Z11; 1,0 g (8 mmol) N-(2-Chlorethyl)acetamid; 5,7 ml (9 mmol) BuLi
Elutionsmittel: Ethylacetat
Ausbeute: 1,7 g
IR (KBr): $1/\lambda$ (cm⁻¹) = 2960, 1630, 1610, 1550, 1500, 1450,
10 1240, 830

Beispiel 53: [4,5-Bis(4-chlorphenyl)-1H-imidazol-2-yl]-N,N-dimethylcarbaminsäurethioeseter (T81)

- 15 Ausgangsstoffe: 2,5 g (7,8 mmol) Z12; 0,8 g (7,8 mmol) N,N-Dimethylcarbamoylchlorid; 5,1 ml (8,2 mmol) BuLi
Elutionsmittel: Ethylacetat
Ausbeute: 2,25 g
IR (KBr): $1/\lambda$ (cm⁻¹) = 1660, 1600, 1500, 1485, 830
20

Beispiel 54: [4,5-Bis(4-chlorphenyl)-1H-imidazol-2-yl]-N,N-diethylcarbaminsäurethioeseter (T82)

- 25 Ausgangsstoffe: 2,5 g (7,78 mmol) Z12; 0,93 g (7,78 mmol) N,N-Diethylcarbamoylchlorid; 5,1 ml (8,16 mmol) BuLi
Elutionsmittel: Dichlormethan
Ausbeute: 2,2 g
IR (KBr): $1/\lambda$ (cm⁻¹) = 2960, 1670, 1500, 1405, 830

- 30 Beispiel 55: N¹-(2-[4,5-Bis(4-chlorphenyl)-1H-imidazol-2-ylsulfanyl]ethyl)acetamid (T84)

- Ausgangsstoffe: 1,0 g (3,1 mmol) Z12; 0,4 g (3,1 mmol) N-(2-Chlorethyl)acetamid; 2,1 ml (3,4 mmol) BuLi
35 Elutionsmittel: Ethylacetat
Ausbeute: 0,97 g
IR (KBr): $1/\lambda$ (cm⁻¹) = 1635, 1550, 1500, 1410, 830

Beispiel 56: N¹-(2-[4,5-Bis(4-chlorphenyl)-1H-imidazol-2-ylsulfanyl]ethyl)benzamid (T85)

Ausgangsstoffe: 0,8 g (2,5 mmol) Z12; 0,5 g (2,5 mmol) N-(2-Chlorethyl)benzamid; 1,7 ml (2,7 mmol) BuLi
5 Elutionsmittel: Ethylacetat/Dichlormethan 1:3
Ausbeute: 71 mg
IR (KBr): $1/\lambda$ (cm⁻¹) = 2900, 1630, 1500, 1400, 830

10 Beispiel 57: N¹-(2-[4,5-Bis(4-chlorphenyl)-1H-imidazol-2-ylsulfanyl]ethyl)-4-chlorbenzolsulfonamid (T86)

Ausgangsstoffe: 500 mg (1,6 mmol) Z12; 464 mg (1,6 mmol) Z20;
1,2 ml (1,9 mmol) BuLi
15 Elutionsmittel: Ethylacetat/Petrolether 1:2
Ausbeute: 167 mg
IR (KBr): $1/\lambda$ (cm⁻¹) = 3290, 3060, 2840, 1580, 1500, 1480, 1320, 1150, 825

20 Beispiel 58: 2-(4,5-Diphenyl)-1H-imidazol-2-yl)-N,N-dimethylcarbaminsäurethioester (T89)

Ausgangsstoffe: 2,0 g (7,95 mmol) Z10; 0,9 g (7,97 mmol) N,N-Dimethylcarbamoylchlorid; 5,6 ml (9 mmol) BuLi
25 Elutionsmittel: Ethylacetat
Ausbeute: 1,6 g
IR (KBr): $1/\lambda$ (cm⁻¹) = 1660, 1480, 1430, 760, 695

30 Beispiel 59: (4,5-Diphenyl)-1H-imidazol-2-yl)-N,N-diethylcarbaminsäurethioester (T90)

Ausgangsstoffe: 808 mg (3,2 mmol) Z10; 434 mg (3,2 mmol) N,N-Diethylcarbamoylchlorid; 2,1 ml (3,4 mmol) BuLi
35 Elutionsmittel: Ethylacetat/Petrolether 1:1
Ausbeute: 295 mg
IR (KBr): $1/\lambda$ (cm⁻¹) = 1650, 1600, 1570, 1500, 1445, 1245, 760, 695

Beispiel 60: N¹-[2-(4,5-Diphenyl)-1H-imidazol-2-yl-sulfanyl]-ethyl]acetamid (T93)

Ausgangsstoffe: 1,0 g (4,0 mmol) Z10; 0,5 g (4,0 mmol) N-(2-Chlorethyl)acetamid; 2,6 ml (4,2 mmol) BuLi
5 Elutionsmittel: Ethylacetat
Ausbeute: 755 mg
IR (KBr): $1/\lambda$ (cm⁻¹) = 1650, 1600, 1570, 1510, 1440, 770, 700

10 Beispiel 61: N¹-[2-(4,5-Diphenyl)-1H-imidazol-2-yl-sulfanyl]-ethyl]benzamid (T94)

Ausgangsstoffe: 1,0 g (4,0 mmol) Z10; 0,7 g (4,0 mmol) N-(2-Chlorethyl)benzamid; 2,6 ml (4,2 mmol) BuLi
15 Elutionsmittel: Ethylacetat/Dichlormethan 1:3
Ausbeute: 700 mg
IR (KBr): $1/\lambda$ (cm⁻¹) = 3070, 2940, 1640, 1600, 1550, 1490, 1450, 770, 700

20 Beispiel 62: [4,5-Bis(4-fluorphenyl)-1H-imidazol-2-yl] N,N-dimethylcarbaminsäurethioester (T95)

Ausgangsstoffe: 2,5 g (8,7 mmol) Z13; 0,9 g (8,7 mmol) N,N-Dimethylcarbamoylchlorid; 6 ml (9,6 mmol) BuLi
25 Elutionsmittel: Ethylacetat
Ausbeute: 1,5 g
IR (KBr): $1/\lambda$ (cm⁻¹) = 1675, 1605, 1500, 835

30 Beispiel 63: [4,5-Bis(4-fluorphenyl)-1H-imidazol-2-yl] N,N-diethylcarbaminsäurethioester (T96)

Ausgangsstoffe: 2,5 g (8,67 mmol) Z13; 1,2 g (8,67 mmol) N,N-Diethylcarbamoylchlorid; 6,5 ml (10,4 mmol) BuLi
Elutionsmittel: Ethylacetat/Dichlormethan 1:6
35 Ausbeute: 2,2 g
IR (KBr): $1/\lambda$ (cm⁻¹) = 1670, 1610, 1590, 1500, 1460, 840

Beispiel 64: N¹-(2-[4,5-Bis(4-fluorphenyl)-1H-imidazol-2-yl-sulfanyl]ethyl)benzamid (T98)

5 Ausgangsstoffe: 1,0 g (3,5 mmol) Z13; 0,7 g (3,5 mmol) N-(2-Chlorethyl)benzamid; 2,3 ml (3,7 mmol) BuLi
Elutionsmittel: Ethylacetat/Dichlormethan 1:1
Ausbeute: 541 mg
IR (KBr): $1/\lambda$ (cm⁻¹) = 1630, 1600, 1545, 1500, 1400, 830

10

Beispiel 65: [4,5-Bis(4-trifluormethylphenyl)-1H-imidazol-2-yl]-N,N-diethylcarbaminsäurethioester (T99)

15 Ausgangsstoffe: 1,0 g (2,57 mmol) Z14; 0,3 g (2,57 mmol) N,N-Dimethylcarbamoylchlorid; 1,8 ml (2,88 mmol) BuLi
Elutionsmittel: Ethylacetat/Dichlormethan 1:3
Ausbeute: 583 mg
IR (KBr): $1/\lambda$ (cm⁻¹) = 2940, 1650, 1610, 1580, 1500, 1450, 1255, 840

20

Beispiel 66: N¹-(2-[4,5-Bis(4-trifluormethylphenyl)-1H-imidazol-2-yl-sulfanyl]ethyl)acetamid (T101)

25 Ausgangsstoffe: 1,0 g (2,6 mmol) Z14; 0,3 g (2,6 mmol) N-(2-Chlorethyl)acetamid; 1,7 ml (2,7 mmol) BuLi
Elutionsmittel: Ethylacetat
Ausbeute: 677 mg
IR (KBr): $1/\lambda$ (cm⁻¹) = 1650, 1610, 1560, 1460, 845

30 Beispiel 67: N¹-(2-[4,5-Bis(4-trifluormethylphenyl)-1H-imidazol-2-yl-sulfanyl]ethyl)benzamid (T102)

Ausgangsstoffe: 1,0 g (2,6 mmol) Z14; 0,3 g (2,5 mmol) N-(2-Chlorethyl)benzamid; 1,7 ml (2,7 mmol) BuLi
35 Elutionsmittel: Ethylacetat/Dichlormethan 1:3
Ausbeute: 630 mg
IR (KBr): $1/\lambda$ (cm⁻¹) = 3060, 2930, 1620, 1575, 1490, 1420, 845, 710

Beispiel 68: [4-(4-Chlorphenyl)-5-phenyl-1H-imidazol-2-yl]-
N,N-dimethylcarbaminsäurethioester (T103)

Ausgangsstoffe: 2,0 g (7,0 mmol) Z16; 0,8 g (7,0 mmol) N,N-
5 Dimethylcarbamoylchlorid; 5,3 ml (8,4 mmol) BuLi
Elutionsmittel: Ethylacetat
Ausbeute: 1,45 g
IR (KBr): $1/\lambda$ (cm^{-1}) = 1650, 1600, 1500, 1480, 830, 765, 695

10 Beispiel 69: [4-(4-Chlorphenyl)-5-phenyl-1H-imidazol-2-yl]-
N,N-diethylcarbaminsäurethioester (T104)

Ausgangsstoffe: 2,0 g (7,0 mmol) Z16; 1,0 g (7,0 mmol) N,N-
Diethylcarbamoylchlorid; 5,3 ml (8,4 mmol) BuLi
15 Elutionsmittel: Ethylacetat/Dichlormethan 1:3
Ausbeute: 1,6 g
IR (KBr): $1/\lambda$ (cm^{-1}) = 1670, 1500, 1485, 830, 770, 700

20 Beispiel 70: N¹-(2-[4-(4-Chlorphenyl)-5-phenyl-1H-imidazol-2-
yl-sulfanyl]ethyl)benzamid (T106)

Ausgangsstoffe: 1,0 g (3,5 mmol) Z16; 0,6 g (3,5 mmol) N-(2-
Chlorethyl)benzamid; 2,3 ml (3,7 mmol) BuLi
Elutionsmittel: Ethylacetat/Dichlormethan 1:3
25 Ausbeute: 538 mg
IR (KBr): $1/\lambda$ (cm^{-1}) = 3060, 2920, 1640, 1600, 1540, 1500,
1475, 830, 770, 700

30 Beispiel 71: [4-(4-Chlorphenyl)-5-(4-methoxyphenyl)-1H-
imidazol-2-yl]-N,N-dimethylcarbaminsäurethioester (T107)

Ausgangsstoffe: 2,5 g (7,9 mmol) Z17; 0,9 g (7,9 mmol) N,N-
Dimethylcarbamoylchlorid; 6,0 ml (9,5 mmol) BuLi
Elutionsmittel: Ethylacetat
35 Ausbeute: 1,2 g
IR (KBr): $1/\lambda$ (cm^{-1}) = 2960, 1650, 1600, 1500, 1480, 1240, 820

Beispiel 72: [4-(4-Chlorphenyl)-5-(4-methoxyphenyl)-1H-imidazol-2-yl]-N,N-diethylcarbaminsäurethioester (T108)

- 5 Ausgangsstoffe: 2,5 g (7,9 mmol) Z17; 0,9 g (7,9 mmol) N,N-Diethylcarbamoylchlorid; 6,0 ml (9,5 mmol) BuLi
Elutionsmittel: Ethylacetat/Dichlormethan 1:10
Ausbeute: 1,2 g
IR (KBr): $1/\lambda$ (cm^{-1}) = 2960, 1640, 1600, 1500, 1480, 1240, 825

10

Beispiel 73: N¹-(2-[4-(4-Chlorphenyl)-5-(4-methoxyphenyl)-1H-imidazol-2-yl-sulfanyl]ethyl)benzamid (T110)

- 15 Ausgangsstoffe: 0,5 g (1,6 mmol) Z17; 0,3 g (1,6 mmol) N-(2-Chlorethyl)benzamid; 1,2 ml (1,9 mmol) BuLi
Elutionsmittel: Ethylacetat/Dichlormethan 1:3
Ausbeute: 130 mg
IR (KBr): $1/\lambda$ (cm^{-1}) = 3060, 2940, 1640, 1615, 1560, 1490, 1460, 1250, 835, 740, 710

20

Beispiel 74: N¹-(2-[4-(4-Chlorphenyl)-5-(4-methoxyphenyl)-1H-imidazol-2-yl-sulfanyl]ethyl)4-chlorbenzolsulfonamid (T111)

- 25 Ausgangsstoffe: 0,5 g (1,6 mmol) Z17; 471 mg (1,6 mmol) Z20; 1,2 ml (1,9 mmol) BuLi
Elutionsmittel: Ethylacetat/Petrolether 1:2
Ausbeute: 226 mg
IR (KBr): $1/\lambda$ (cm^{-1}) = 1610, 1565, 1505, 1455, 1310, 1240, 1150, 825

30

h) Verbindungen, die durch Umsetzen von 4,5-Diaryl-1H-imidazol-2-yl-sulfanylalkylaminen mit Carbonsäure- oder Sulfonsäurehalogeniden gewonnen wurden

- 35 Beispiel 75: N¹-(2-[4,5-Bis(4-methoxyphenyl)-1H-imidazol-2-yl-sulfanyl]propyl)benzamid (T16)

500 mg (1,4 mmol) der Verbindung Z 21 aus Beispiel 21 wurden in trockenem THF suspendiert, auf -50°C abgekühlt und 1,0 ml

(1,6 mmol) BuLi unter Stickstoff zugespritzt. Nach 5 min Rühren wurden 190 mg (1,4 mmol) Benzoylchlorid, die in trockenem THF gelöst waren, zugetropft. Das Reaktionsgemisch wurde über Nacht gerührt. Das Produkt wurde über eine Kieselgelsäule gereinigt, wobei mit Ethylacetat eluiert wurde. Es wurden 234 mg der im Titel benannten Verbindung gewonnen. IR (KBr): $1/\lambda$ (cm^{-1}) = 1635, 1610, 1575, 1500, 1465, 1250, 835, 710, 700

- 10 In analoger Weise wie in Beispiel 75 beschrieben wurden nachstehende Verbindungen aus den genannten Ausgangsstoffen hergestellt:

15 Beispiel 76: N^1 -(2-[4,5-Bis(4-methoxyphenyl)-1H-imidazol-2-yl-sulfanyl]ethyl)benzolsulfonamid (T17)

Ausgangsstoffe: 500 mg (1,4 mmol) T15 aus Beispiel 28; 250 mg (1,4 mmol) Benzoylsulfonylchlorid; 1,0 ml (1,6 mmol) BuLi
Elutionsmittel: Ethylacetat/Dichlormethan 1:5

- 20 Ausbeute: 200 mg
IR (KBr): $1/\lambda$ (cm^{-1}) = 1610, 1500, 1450, 1320, 1250, 1150, 830, 750, 690

25 Beispiel 77: N^1 -(2-[4,5-Bis(4-methoxyphenyl)-1H-imidazol-2-yl-sulfanyl]ethyl)-4-chlorbenzolsulfonamid (T18)

Ausgangsstoffe: 500 mg (1,4 mmol) T15 aus Beispiel 28; 300 mg (1,4 mmol) 4-Chlorbenzoylsulfonylchlorid; 1,0 ml (1,6 mmol) BuLi

- 30 Elutionsmittel: Ethylacetat/Dichlormethan 1:10
Ausbeute: 446 mg
IR (KBr): $1/\lambda$ (cm^{-1}) = 2840, 1610, 1580, 1500, 1460, 1320, 1250, 1160, 835

Beispiel 78: N¹-(2-[4,5-Bis(4-methoxyphenyl)-1H-imidazol-2-yl-sulfanyl]ethyl)-4-fluorbenzolsulfonamid (T20)

- 5 Ausgangsstoffe: 500 mg (1,4 mmol) T15 aus Beispiel 28; 272 mg (1,4 mmol) 4-Fluorbenzoylsulfonylchlorid; 1,0 ml (1,6 mmol) BuLi
Elutionsmittel: Ethylacetat/Petrolether 1:1
Ausbeute: 347 mg
- 10 IR (KBr): $1/\lambda$ (cm⁻¹) = 2840, 1610, 1590, 1500, 1460, 1320, 1250, 1160, 830

Beispiel 79: N¹-(2-[4,5-Bis(4-methoxyphenyl)-1H-imidazol-2-yl-sulfanyl]ethyl)-4-nitrobenzolsulfonamid (T21)

- 15 Ausgangsstoffe: 500 mg (1,4 mmol) T15 aus Beispiel 28; 313 mg (1,4 mmol) 4-Nitrobenzoylsulfonylchlorid; 1,0 ml (1,6 mmol) BuLi
Elutionsmittel: Ethylacetat/Dichlormethan 1:10
- 20 Ausbeute: 455 mg
IR (KBr): $1/\lambda$ (cm⁻¹) = 2840, 1610, 1525, 1500, 1460, 1440, 1350, 1250, 1160, 835

Beispiel 80: N¹-(2-[4,5-Bis(4-methoxyphenyl)-1H-imidazol-2-yl-sulfanyl]ethyl)-3,5-bis(trifluormethyl)benzolsulfonamid (T22)

- 25 Ausgangsstoffe: 500 mg (1,4 mmol) T15 aus Beispiel 28; 438 mg (1,4 mmol) 4-Bis(trifluormethyl)benzoylsulfonylchlorid; 1,0 ml (1,6 mmol) BuLi
- 30 Elutionsmittel: Ethylacetat/Petrolether 1:2
Ausbeute: 405 mg
IR (KBr): $1/\lambda$ (cm⁻¹) = 1600, 1510, 1490, 1455, 1350, 1240, 1155, 825

Beispiel 81: N¹-(2-[4,5-Bis(4-methoxyphenyl)-1H-imidazol-2-yl-sulfanyl]ethyl)-4-methoxybenzolsulfonamid (T23)

Ausgangsstoffe: 500 mg (1,4 mmol) T15 aus Beispiel 28; 289 mg
5 (1,4 mmol) 4-Methoxybenzoylsulfonylchlorid; 1,0 ml (1,6 mmol) BuLi

Elutionsmittel: Ethylacetat/Dichlormethan 1:5

Ausbeute: 387 mg

IR (KBr): 1/λ (cm⁻¹) = 1610, 1590, 1500, 1455, 1330, 1240,
10 1155, 825

Beispiel 82: N¹-(2-[4,5-Bis(4-methoxyphenyl)-1H-imidazol-2-yl-sulfanyl]ethyl)-4-methylbenzolsulfonamid (T24)

15 Ausgangsstoffe: 500 mg (1,4 mmol) T15 aus Beispiel 28; 250 mg (1,4 mmol) p-Toluolsulfonylchlorid; 1,0 ml (1,6 mmol) BuLi

Elutionsmittel: Ethylacetat/Dichlormethan 1:5

Ausbeute: 430 mg

IR (KBr): 1/λ (cm⁻¹) = 1610, 1570, 1500, 1450, 1320, 1240,
20 1150, 830

Beispiel 83: N¹-(2-[4,5-Bis(4-methoxyphenyl)-1H-imidazol-2-yl-sulfanyl]ethyl)-2,4,6-trimethylbenzolsulfonamid (T25)

25 Ausgangsstoffe: 500 mg (1,4 mmol) T15 aus Beispiel 28; 306 mg (1,4 mmol) Mesetylsulfonylchlorid; 1,0 ml (1,6 mmol) BuLi

Elutionsmittel: Ethylacetat/Petrolether 1:1

Ausbeute: 430 mg

IR (KBr): 1/λ (cm⁻¹) = 1615, 1520, 1505, 1465, 1325, 1250,
30 1160, 840

Beispiel 84: N¹-(2-[4,5-Bis(4-methoxyphenyl)-1H-imidazol-2-yl-sulfanyl]ethyl)-4-(tert-butyl)benzolsulfonamid (T26)

35 Ausgangsstoffe: 500 mg (1,4 mmol) T15 aus Beispiel 28; 326 mg (1,4 mmol) 4-tert-Butylbenzolsulfonylchlorid; 1,0 ml (1,6

mmol) BuLi

Elutionsmittel: Ethylacetat/Petrolether 1:1

Ausbeute: 368 mg

IR (KBr): $1/\lambda$ (cm^{-1}) = 1615, 1525, 1465, 1330, 1255, 1170, 840

Beispiel 85: N^1 -(4-{2-[4,5-Bis(4-methoxyphenyl)-1H-imidazol-2-yl-sulfanyl]ethylsulfamoyl}-phenyl)acetamid (T27)

5

Ausgangsstoffe: 500 mg (1,4 mmol) T15 aus Beispiel 28; 327 mg (1,4 mmol) 4-Acetamidobenzolsulfonylchlorid; 1,0 ml (1,6 mmol) BuLi

Elutionsmittel: Ethylacetat

10 Ausbeute: 360 mg

IR (KBr): $1/\lambda$ (cm^{-1}) = 1680, 1610, 1590, 1500, 1460, 1320, 1250, 1150, 835

Beispiel 86: N^1 -(2-[4,5-Bis(4-methoxyphenyl)-1H-imidazol-2-yl-sulfanyl]ethyl)-4-chlorbenzamid (T32)

15

Ausgangsstoffe: 840 mg (2,4 mmol) T15 aus Beispiel 28; 420 mg (2,4 mmol) 4-Chlorbenzoylchlorid; 1,6 ml (2,6 mmol) BuLi
Elutionsmittel: Ethylacetat/Dichlormethan 2:1

20 Ausbeute: 636 mg

IR (KBr): $1/\lambda$ (cm^{-1}) = 1630, 1590, 1560, 1500, 1455, 1240, 830

Beispiel 87: N^1 -(2-[4,5-Bis(4-methoxyphenyl)-1H-imidazol-2-yl-sulfanyl]ethyl)-3-chlorbenzamid (T33)

25

Ausgangsstoffe: 500 mg (1,4 mmol) T15 aus Beispiel 28; 327 mg (1,4 mmol) 4-Chlorbenzoylchlorid; 1,0 ml (1,6 mmol) BuLi
Elutionsmittel: Ethylacetat/Dichlormethan 1:3

Ausbeute: 344 mg

30 IR (KBr): $1/\lambda$ (cm^{-1}) = 2840, 1640, 1615, 1570, 1500, 1465, 1250, 840, 805

Beispiel 88: N^1 -(2-[4,5-Bis(4-methoxyphenyl)-1H-imidazol-2-yl-sulfanyl]ethyl)-2-chlorbenzamid (T34)

35

Ausgangsstoffe: 500 mg (1,4 mmol) T15 aus Beispiel 28; 247 mg (1,4 mmol) 2-Chlorbenzoylchlorid; 1,0 ml (1,6 mmol) BuLi
Elutionsmittel: Ethylacetat/Dichlormethan 1:3

Ausbeute: 300 mg

IR (KBr): $1/\lambda$ (cm^{-1}) = 1645, 1615, 1600, 1500, 1465, 1250, 840, 750

Beispiel 89: N^1 -{2-[4,5-Bis(4-methoxyphenyl)-1H-imidazol-2-yl-sulfanyl]ethyl}-2,4-dichlorbenzamid (T35)

Ausgangsstoffe: 500 mg (1,4 mmol) T15 aus Beispiel 28; 295 mg (1,4 mmol) 2,4-Dichlorbenzoylchlorid; 1,0 ml (1,6 mmol) BuLi
Elutionsmittel: Ethylacetat/Dichlormethan 1:3

Ausbeute: 120 mg

IR (KBr): $1/\lambda$ (cm^{-1}) = 2960, 2840, 1640, 1610, 1585, 1500, 1460, 1250, 835

Beispiel 90: N^1 -{2-[4,5-Bis(4-methoxyphenyl)-1H-imidazol-2-yl-sulfanyl]ethyl}-2,6-dichlorbenzamid (T36)

Ausgangsstoffe: 500 mg (1,4 mmol) T15 aus Beispiel 28; 295 mg (1,4 mmol) 2,6-Dichlorbenzoylchlorid; 1,0 ml (1,6 mmol) BuLi
Elutionsmittel: Ethylacetat/Dichlormethan 1:6

Ausbeute: 470 mg

IR (KBr): $1/\lambda$ (cm^{-1}) = 2840, 1650, 1615, 1580, 1500, 1460, 1430, 1250, 840, 780

Beispiel 91: N^1 -{2-[4,5-Bis(4-methoxyphenyl)-1H-imidazol-2-yl-sulfanyl]ethyl}-3,5-dichlorbenzamid (T37)

Ausgangsstoffe: 500 mg (1,4 mmol) T15 aus Beispiel 28; 293 mg (1,4 mmol) 3,5-Dichlorbenzoylchlorid; 1,0 ml (1,6 mmol) BuLi
Elutionsmittel: Ethylacetat/Dichlormethan 1:3

Ausbeute: 527 mg

IR (KBr): $1/\lambda$ (cm^{-1}) = 1650, 1620, 1570, 1510, 1470, 1255, 840

Beispiel 92: N^1 -{2-[4,5-Bis(4-methoxyphenyl)-1H-imidazol-2-yl-sulfanyl]ethyl}-4-fluorbenzamid (T38)

Ausgangsstoffe: 500 mg (1,4 mmol) T15 aus Beispiel 28; 223 mg (1,4 mmol) 4-Fluorbenzoylchlorid; 1,0 ml (1,6 mmol) BuLi
Elutionsmittel: Ethylacetat/Dichlormethan 1:3

Ausbeute: 95 mg

IR (KBr): $1/\lambda$ (cm^{-1}) = 1630, 1600, 1550, 1500, 1455, 1240, 830

Beispiel 93: N^1 -(2-[4,5-Bis(4-methoxyphenyl)-1H-imidazol-2-yl-sulfanyl]ethyl)-4-cyanobenzamid (T39)

5

Ausgangsstoffe: 500 mg (1,4 mmol) T15 aus Beispiel 28; 234 mg (1,4 mmol) 4-Cyanobenzoylchlorid; 1,0 ml (1,6 mmol) BuLi

Elutionsmittel: Ethylacetat

Ausbeute: 384 mg

10 IR (KBr): $1/\lambda$ (cm^{-1}) = 1650, 1615, 1560, 1505, 1440, 1250, 840

Beispiel 94: N^1 -(2-[4,5-Bis(4-methoxyphenyl)-1H-imidazol-2-yl-sulfanyl]ethyl)-4-nitrobenzamid (T40)

15 Ausgangsstoffe: 500 mg (1,4 mmol) T15 aus Beispiel 28; 262 mg (1,4 mmol) 4-Nitrobenzoylchlorid; 1,0 ml (1,6 mmol) BuLi

Elutionsmittel: Ethylacetat/Dichlormethan 1:3

Ausbeute: 523 mg

IR (KBr): $1/\lambda$ (cm^{-1}) = 1640, 1600, 1560, 1500, 1440, 1345, 1250, 835

20

Beispiel 95: N^1 -(2-[4,5-Bis(4-methoxyphenyl)-1H-imidazol-2-yl-sulfanyl]ethyl)-2-nitrobenzamid (T41)

25 Ausgangsstoffe: 500 mg (1,4 mmol) T15 aus Beispiel 28; 262 mg (1,4 mmol) 2-Nitrobenzoylchlorid; 1,0 ml (1,6 mmol) BuLi

Elutionsmittel: Ethylacetat/Dichlormethan 1:3

Ausbeute: 523 mg

IR (KBr): $1/\lambda$ (cm^{-1}) = 2840, 1645, 1610, 1560, 1500, 1440, 1350, 1250, 840, 730

30

Beispiel 96: N^1 -(2-[4,5-Bis(4-methoxyphenyl)-1H-imidazol-2-yl-sulfanyl]ethyl)-4-(trifluormethyl)benzamid (T42)

35 Ausgangsstoffe: 500 mg (1,4 mmol) T15 aus Beispiel 28; 294 mg (1,4 mmol) 4-Trifluormethylbenzoylchlorid; 1,0 ml (1,6 mmol)

BuLi

Elutionsmittel: Ethylacetat/Dichlormethan 1:3

Ausbeute: 400 mg

IR (KBr): $1/\lambda$ (cm^{-1}) = 1640, 1610, 1570, 1500, 1460, 1250, 830

Beispiel 97: N¹-(2-[4,5-Bis(4-methoxyphenyl)-1H-imidazol-2-yl-sulfanyl]ethyl)-3-(trifluormethyl)benzamid (T43)

- 5 Ausgangsstoffe: 500 mg (1,4 mmol) T15 aus Beispiel 28; 294 mg (1,4 mmol) 3-Trifluormethylbenzoylchlorid; 1,0 ml (1,6 mmol) BuLi
Elutionsmittel: Ethylacetat/Dichlormethan 1:3
Ausbeute: 400 mg
- 10 IR (KBr): $1/\lambda$ (cm⁻¹) = 1640, 1610, 1590, 1500, 1430, 1250, 840, 760

Beispiel 98: N¹-(2-[4,5-Bis(4-methoxyphenyl)-1H-imidazol-2-yl-sulfanyl]ethyl)-3,5-bis(trifluormethyl)benzamid (T44)

- 15 Ausgangsstoffe: 500 mg (1,4 mmol) T15 aus Beispiel 28; 391 mg (1,4 mmol) 3,5-Bis(trifluormethyl)benzoylchlorid; 1,0 ml (1,6 mmol) BuLi
Elutionsmittel: Ethylacetat/Dichlormethan 1:3
- 20 Ausbeute: 400 mg
IR (KBr): $1/\lambda$ (cm⁻¹) = 1655, 1620, 1580, 1510, 1465, 1250, 840

Beispiel 99: N¹-(2-[4,5-Bis(4-methoxyphenyl)-1H-imidazol-2-yl-sulfanyl]ethyl)-4-methoxybenzamid (T45)

- 25 Ausgangsstoffe: 500 mg (1,4 mmol) T15 aus Beispiel 28; 240 mg (1,4 mmol) p-Anisoylchlorid; 1,0 ml (1,6 mmol) BuLi
Elutionsmittel: Ethylacetat/Dichlormethan 1:1
Ausbeute: 384 mg
- 30 IR (KBr): $1/\lambda$ (cm⁻¹) = 1620, 1580, 1500, 1460, 1255, 840

Beispiel 100: N¹-(2-[4,5-Bis(4-methoxyphenyl)-1H-imidazol-2-yl-sulfanyl]ethyl)-3,4,5-trimethoxybenzamid (T46)

- 35 Ausgangsstoffe: 500 mg (1,4 mmol) T15 aus Beispiel 28; 323 mg (1,4 mmol) 3,4,5-Trimethoxybenzoylchlorid; 1,0 ml (1,6 mmol) BuLi
Elutionsmittel: Ethylacetat
Ausbeute: 200 mg

IR (KBr): $1/\lambda$ (cm^{-1}) = 2930, 2820, 1620, 1605, 1570, 1495, 1450, 1240, 830

Beispiel 101: N^1 -(2-[4,5-Bis(4-methoxyphenyl)-1H-imidazol-2-yl-sulfanyl]ethyl)-4-methylbenzamid (T47)

Ausgangsstoffe: 500 mg (1,4 mmol) T15 aus Beispiel 28; 218 mg (1,4 mmol) p-Toluoylchlorid; 1,0 ml (1,6 mmol) BuLi
Elutionsmittel: Ethylacetat/Dichlormethan 1:3

Ausbeute: 357 mg

IR (KBr): $1/\lambda$ (cm^{-1}) = 1615, 1555, 1460, 1250, 830

Beispiel 102: N^1 -(2-[4,5-Bis(4-methoxyphenyl)-1H-imidazol-2-yl-sulfanyl]ethyl)-4-(tert-butyl)benzamid (T48)

Ausgangsstoffe: 500 mg (1,4 mmol) T15 aus Beispiel 28; 277 mg (1,4 mmol) 4-tert-Butylbenzoylchlorid; 1,0 ml (1,6 mmol) BuLi
Elutionsmittel: Ethylacetat/Dichlormethan 1:3

Ausbeute: 390 mg

IR (KBr): $1/\lambda$ (cm^{-1}) = 2860, 1630, 1610, 1585, 1500, 1460, 1250, 835

Beispiel 103: N^1 -(2-[4,5-Bis(4-methoxyphenyl)-1H-imidazol-2-yl-sulfanyl]ethyl)-4-(tert-butyl)benzamid (T50)

Ausgangsstoffe: 500 mg (1,4 mmol) T15 aus Beispiel 28; 130 mg (1,4 mmol) Propionsäurechlorid; 1,0 ml (1,6 mmol) BuLi
Elutionsmittel: Ethylacetat

Ausbeute: 317 mg

IR (KBr): $1/\lambda$ (cm^{-1}) = 1730, 1605, 1510, 1495, 1450, 1240, 825

Beispiel 104: N^1 -(2-[4,5-Bis(4-methoxyphenyl)-1H-imidazol-2-yl-sulfanyl]ethyl)-2-methylpropanamid (T51)

Ausgangsstoffe: 500 mg (1,4 mmol) T15 aus Beispiel 28; 150 mg (1,4 mmol) Isobuttersäurechlorid; 1,0 ml (1,6 mmol) BuLi
Elutionsmittel: Ethylacetat

Ausbeute: 217 mg

IR (KBr): $1/\lambda$ (cm^{-1}) = 2960, 1635, 1605, 1515, 1495, 1455,
1240, 830

Beispiel 105: N^1 -(2-[4,5-Bis(4-methoxyphenyl)-1H-imidazol-2-yl-
sulfanyl]ethyl)-2,2-dimethylpropanamid (T52)

Ausgangsstoffe: 500 mg (1,4 mmol) T15 aus Beispiel 28; 170 mg
(1,4 mmol) Pivalinsäurechlorid; 1,0 ml (1,6 mmol) BuLi
Elutionsmittel: Ethylacetat/Dichlormethan 1:3

Ausbeute: 219 mg

IR (KBr): $1/\lambda$ (cm^{-1}) = 2970, 1620, 1580, 1525, 1505, 1465,
1250, 840

In analoger Weise zu Beispielen 104 und 105 wurden nach-
stehende Verbindungen hergestellt:

Beispiel 106: N^1 -(2-[4,5-Bis(4-methoxyphenyl)-1H-imidazol-2-yl-
sulfanyl]ethyl)furan-2-carboxamid (T53)

Beispiel 107: N^1 -(2-[4,5-Bis(4-methoxyphenyl)-1H-imidazol-2-yl-
sulfanyl]ethyl)thiophen-2-carboxamid (T54)

Beispiel 108: N^1 -(2-[4,5-Bis(4-methoxyphenyl)-1H-imidazol-2-yl-
sulfanyl]ethyl)-1-naphthamid (T55)

Beispiel 109: N^1 -(2-[4,5-Bis(4-methoxyphenyl)-1H-imidazol-2-yl-
sulfanyl]ethyl)-2-naphthamid (T56)

Beispiel 110: N^1 -(2-[4,5-Bis(4-methoxyphenyl)-1H-imidazol-2-yl-
sulfanyl]ethyl)-N',N'-dimethylharnstoff (T57)

Beispiel 111: N^1 -(2-[4,5-Bis(4-methoxyphenyl)-1H-imidazol-2-yl-
sulfanyl]ethyl)-N',N'-diethylharnstoff (T58)

Beispiel 112: N^1 -(2-[4,5-Bis(4-methoxyphenyl)-1H-imidazol-2-yl-
sulfanyl]ethyl)-2-phenylacetamid (T59)

Beispiel 113: N^1 -(2-[4,5-Bis(4-methoxyphenyl)-1H-imidazol-2-yl-
sulfanyl]ethyl)-3-phenylpropanamid (T60)

Beispiel 114: N^1 -{2-[4,5-Bis(4-methoxyphenyl)-1H-imidazol-2-yl-sulfanyl]ethyl}-3-phenylprop-2-enamid (T61)

5 Beispiel 115: N^1 -{2-[4,5-Bis(4-methoxyphenyl)-1H-imidazol-2-yl-sulfanyl]ethyl}-2,2-diphenylacetamid (T62)

Beispiel 116: N^1 -{2-[4,5-Bis(4-methoxyphenyl)-1H-imidazol-2-yl-sulfanyl]ethyl}-methansulfonamid (T63)

10

Beispiel 117: N^1 -{2-[4,5-Bis(4-methoxyphenyl)-1H-imidazol-2-yl-sulfanyl]ethyl}-ethansulfonamid (T64)

15

Beispiel 118: N^1 -{2-[4,5-Bis(4-methoxyphenyl)-1H-imidazol-2-yl-sulfanyl]ethyl}-propan-2-sulfonamid (T65)

Beispiel 119: N^1 -{2-[4,5-Bis(4-methoxyphenyl)-1H-imidazol-2-yl-sulfanyl]ethyl}-phenylmethansulfonamid (T66)

20

Beispiel 120: N^1 -{2-[4,5-Bis(4-methoxyphenyl)-1H-imidazol-2-yl-sulfanyl]ethyl}-naphthalin-1-sulfonamid (T67)

Beispiel 121: N^1 -{2-[4,5-Bis(4-methoxyphenyl)-1H-imidazol-2-yl-sulfanyl]ethyl}-naphthalin-2-sulfonamid (T68)

25

i) Synthese der 2-(4,5-Diaryl-1H-imidazol-1-yl)essigsäureethylester

Beispiel 122: 2-[4,5-Bis(4-methoxyphenyl)-2(2-pyridylmethyl-sulfanyl)-1H-imidazol-1-yl]-essigsäureethylester (Z23)

30

1,3 g (3,3 mmol) der Verbindung T69 aus Beispiel 30 wurden in absolutem THF gelöst und 120 mg (5 mmol) NaH unter Rühren in kleinen Portionen zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 10 min bei RT gerührt. Anschließend wurden 0,5 g (3,3 mmol) Bromessigsäureethylester, gelöst in trockenem DMF, zugetropft. Das Reaktionsgemisch wurde dann 2 Std. bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung wurde das DMF abgedampft und der Rückstand mittels Säulenchromatographie über Kieselgel, wobei mit Ethylacetat

35

eluiert wurde. Es wurden 1,37 g der im Titel genannten Verbindung gewonnen.

Die nachstehenden Verbindungen wurden in analoger Weise wie in
5 Beispiel 122 beschrieben aus den genannten Ausgangsstoffen hergestellt:

Beispiel 123: 2-[4,5-Bis(4-methoxyphenyl)-2(3-pyridylmethylsulfanyl)-1H-imidazol-1-yl]-essigsäureethylester (Z24)

10

Ausgangsstoffe: 500 mg (1,2 mmol) T70 aus Beispiel 31; 270 mg (1,6 mmol) Bromessigsäureethylester; 72 mg (3 mmol) NaH
Ausbeute: 587 mg

15

Beispiel 124: 2-[4,5-Bis(4-methoxyphenyl)-2(4-pyridylmethylsulfanyl)-1H-imidazol-1-yl]-essigsäureethylester (Z25)

Ausgangsstoffe: 500 mg (1,2 mmol) T71 aus Beispiel 32; 270 mg (1,6 mmol) Bromessigsäureethylester; 72 mg (3 mmol) NaH

20

Ausbeute: 584 mg

Beispiel 125: 2-[4,5-Bis(4-methoxyphenyl)-2(2-chinolylmethylsulfanyl)-1H-imidazol-1-yl]-essigsäureethylester (Z26)

25

Ausgangsstoffe: 400 mg (0,9 mmol) T72 aus Beispiel 33; 150 mg (0,9 mmol) Bromessigsäureethylester; 30 mg (1,2 mmol) NaH
Ausbeute: 423 mg

Beispiel 126: 2-[4,5-Diphenyl-2-(2-pyridylmethylsulfanyl)-1H-imidazol-1-yl]-essigsäureethylester (Z27)

30

Ausgangsstoffe: 1,2 g (3,5 mmol) T91 aus Beispiel 38; 0,4 g (3,5 mmol) Bromessigsäureethylester; 101 mg (4,2 mmol) NaH
Ausbeute: 1,0 g

35

Beispiel 127: 2-[4-(4-Chlorphenyl)-5-(4-methoxyphenyl)-2(2-pyridylmethylsulfanyl)-1H-imidazol-1-yl]-essigsäureethylester (Z28)

5 Ausgangsstoffe: 0,85 g (2,1 mmol) Z22 aus Beispiel 22; 0,35 g (2,1 mmol) Bromessigsäureethylester; 0,60 g (2,5 mmol) NaH
Ausbeute: 788 mg

k) Synthese der Carbonsäuren durch Esterhydrolyse

10

Beispiel 128: 2-[4,5-Bis(4-methoxyphenyl)-2(2-pyridylmethylsulfanyl)-1H-imidazol-1-yl]-essigsäure (T75)

1,37 g (2,8 mmol) der Verbindung Z23 aus Beispiel 23 wurden in
15 Ethanol gelöst, mit 5 ml (10 mmol) 2 N NaOH versetzt und 2 Std. unter Rückfluss gekocht. Nach dem Abkühlen wurde das Ethanol abgezogen, der Rückstand mit Wasser versetzt und mehrmals mit Dichlormethan gewaschen. Die wässrige Phase wurde mit
20 10%-iger H₃PO₄ auf einen pH-Wert von 6-7 angesäuert und nochmals mit Dichlormethan ausgeschüttelt. Die organische Phase wurde mit Na₂SO₄ getrocknet, eingedampft und aus Ethanol auskristallisiert. Es wurden 865 mg der im Titel genannten Verbindung gewonnen.

25 IR (KBr): $1/\lambda$ (cm⁻¹) = 3400, 1720, 1600, 1510, 1430, 1240, 830, 790, 740

Die nachstehenden Verbindungen wurden in analoger Weise wie in Beispiel 128 beschrieben aus den genannten Ausgangsstoffen hergestellt:

30

Beispiel 129: 2-[4,5-Bis(4-methoxyphenyl)-2(3-pyridylmethylsulfanyl)-1H-imidazol-1-yl]-essigsäure (T76)

35 Ausgangsstoffe: 587 mg (1,2 mmol) Z24 aus Beispiel 123; 5 ml (10 mmol) 2 N NaOH

Ausbeute: 445 mg

IR (KBr): $1/\lambda$ (cm⁻¹) = 3450, 2965, 1710, 1600, 1560, 1500, 1410, 1235, 825, 775, 700

Beispiel 130: 2-[4,5-Bis(4-methoxyphenyl)-2(4-pyridylmethylsulfanyl)-1H-imidazol-1-yl]-essigsäure (T77)

Ausgangsstoffe: 584 mg (1,2 mmol) Z25 aus Beispiel 124; 5 ml
(10 mmol) 2 N NaOH
Ausbeute: 308 mg
IR (KBr): $1/\lambda$ (cm^{-1}) = 3450, 2960, 1710, 1600, 1575, 1485,
1410, 1230, 830, 740, 680

10 Beispiel 131: 2-[4,5-Bis(4-methoxyphenyl)-2(2-chinolylmethylsulfanyl)-1H-imidazol-1-yl]-essigsäure (T78)

Ausgangsstoffe: 423 mg (0,8 mmol) Z26 aus Beispiel 125; 2 ml
(4 mmol) 2 N NaOH
15 Ausbeute: 305 mg
IR (KBr): $1/\lambda$ (cm^{-1}) = 3450, 1720, 1610, 1500, 1420, 1250, 835,
780, 760

20 Beispiel 132: 2-[4,5-Diphenyl-2-(2-pyridylmethylsulfanyl)-1H-imidazol-1-yl]-essigsäure (T92)

Ausgangsstoffe: 1,0 g (2,3 mmol) Z27 aus Beispiel 126; 7,5 ml
(15 mmol) 2 N NaOH
Ausbeute: 3444 mg
25 IR (KBr): $1/\lambda$ (cm^{-1}) = 3440, 3050, 1720, 1600, 1570, 1500,
1430, 1235, 770, 700, 750, 675

Beispiel 133: 2-[4-(4-Chlorphenyl)-5-(4-methoxyphenyl)-2-(2-pyridylmethylsulfanyl)-1H-imidazol-1-yl]-essigsäure (T109)

30 Ausgangsstoffe: 788 mg (1,6 mmol) Z28 aus Beispiel 127; 5 ml
(10 mmol) 2 N NaOH
Ausbeute: 242 mg
IR (KBr): $1/\lambda$ (cm^{-1}) = 3400, 1715, 1615, 1570, 1510, 1430,
35 1250, 830, 740, 695

1) Oxidation von Thioethern zu Sulfonen

Beispiel 134: 2-[4,5-Bis(4-methoxyphenyl)-1H-imidazol-2-ylsulfonylethyl]pyridin (T74)

0,2 g (0,5 mmol) der Verbindung T69 aus Beispiel 30 wurden in
5 30 ml THF/Methanol (1:1) gelöst und auf 0°C abgekühlt. Dann
wurden in 30 ml Wasser gelöste 2,3 g (3,7 mmol) Oxon® (Kalium-
monopersulfat-Tripelsalz = 2KHSO₅ x KHSO₄ x K₂SO₄) zugetropft.
Das Reaktionsgemisch wurde über Nacht gerührt. Dann wurde das
Oxon® abfiltriert, die organischen Lösungsmittel abgezogen und
10 die wässrige Phase mit Ethylacetat und Dichlormethan ausge-
schüttelt. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Na₂SO₄
getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wurde aus Ethylacetat
(wahlweise kann auch CH₂Cl₂/n-Hexan verwendet werden) auskris-
tallisiert. Es wurden 140 mg der im Titel genannten Verbindung
15 gewonnen.

IR (KBr): 1/λ (cm⁻¹) = 1610, 1520, 1500, 1430, 1330, 1245,
1140, 830, 770, 705

Beispiel 135: 2-[4,5-Bis(4-methoxyphenyl)-1H-imidazol-2-ylsulfonylethyl]essigsäureethylester (T80)

1,0 g (2,5 mmol) der Verbindung T79 aus Beispiel 35 wurden mit
6,1 g (10 mmol) Oxon® wie in Beispiel 134 beschrieben umge-
setzt. Es wurden 0,9 g der im Titel genannten Verbindung ge-
25 wonnen.

IR (KBr): 1/λ (cm⁻¹) = 2940, 1740, 1610, 1570, 1500, 1450,
1335, 1250, 1140, 830

m) Alkylierung mit Methyljodid und NaH

30

Beispiel 136: 2-[4,5-Bis(4-methoxyphenyl)-1-methyl-1H-imidazol-2-ylsulfanyll]-1-(dimethylamino)propan-1-ol (T8)

500 mg (1,26 mmol) der Verbindung T6 aus Beispiel 24 wurden in
35 DMF gelöst. Dann wurden 48 mg (2,0 mmol) NaH portionsweise
zugegeben. Die Mischung wurde 10 min gerührt und dann wurden
358 mg (2,52 mmol) Methyljodid zugetropft. Die Reaktion er-
folgte 2 Std. bei RT. Zur Inaktivierung des überschüssigen NaH
wurde die Reaktionsmischung anschließend mit 10 ml Methanol

versetzt. Nach abgeschlossener Gasentwicklung wurden die Lösungsmittel abgezogen und der Rückstand über eine Kieselgelsäule mit Ethylacetat gereinigt.

IR (KBr): $1/\lambda$ (cm^{-1}) = 2940, 1640, 1620, 1620, 1585, 1500,
5 1455, 1255, 845

Die nachstehenden Verbindungen wurden analog zu dem in Beispiel 136 beschriebenen Verfahren hergestellt:

10 Beispiel 137: N^1 -(2-[4,5-Bis(4-methoxyphenyl)-1-methyl-1H-imidazol-2-yl-sulfanyl]ethyl)- N^1 -1-methyl-4-chlorbenzol-sulfonamid (T19)

Ausgangsstoffe: 400 mg (0,8 mmol) T18 aus Beispiel 50; 284 mg
15 (2,0 mmol) Methyljodid; 96 mg (4,0 mmol) NaH

Ausbeute: 30 mg

IR (KBr): $1/\lambda$ (cm^{-1}) = 1620, 1590, 1500, 1465, 1350, 1255,
1170, 840

20 Beispiel 138: N^1 -(2-[4,5-Bis(4-methoxyphenyl)-1-methyl-1H-imidazol-2-yl-sulfanyl]ethyl)- N^1 -1-methyl-benzamid-chlorbenzol-sulfonamid (T31)

Ausgangsstoffe: 340 mg (0,7 mmol) T28 aus Beispiel 29; 213 mg
25 (1,5 mmol) Methyljodid; 96 mg (4,0 mmol) NaH

Ausbeute: 234 mg

IR (KBr): $1/\lambda$ (cm^{-1}) = 2940, 2820, 1625, 1570, 1490, 1450,
1240, 830, 770, 710

30 Beispiel 139: 2-[4,5-Bis(4-chlorphenyl)-1-methyl-1H-imidazol-2-yl-sulfanyl]-1-(dimethylamino)propan-1-on (T88)

Ausgangsstoffe: 500 mg (1,23 mmol) T87 aus Beispiel 37; 350 mg
(2,46 mmol) Methyljodid; 48 mg (2,0 mmol) NaH

35 Ausbeute: 410 mg

IR (KBr): $1/\lambda$ (cm^{-1}) = 2920, 1640, 1490, 1470, 830

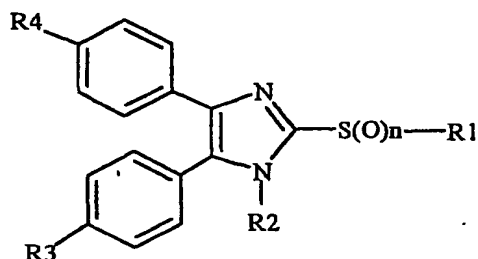
n) Synthese des N^1 -(2-[4,5-Bis(4-methoxyphenyl)-1H-imidazol-2-yl-sulfanyl]ethyl)- N^1 -1-methylbenzamids

Beispiel 140: N¹-(2-[4,5-Bis(4-methoxyphenyl)-1H-imidazol-2-yl-sulfanyl]ethyl)-N¹-1-methylbenzamid (T29)

- 5 2,0 g (6,4 mmol) der Verbindung Z11 aus Beispiel 11 wurden in trockenem THF suspendiert und auf -50°C abgekühlt. Dann wurden unter Stickstoff 4,2 ml (6,7 mmol) n-Butyllithium zugespritzt. Nach 5 min Rühren bei der niedrigen temperatur wurden 0,9 g (6,4 mmol) 1-Brom-2-chlorethan zugetropft. Das Kältebad wurde
10 entfernt und das Reaktionsgemisch 3 Std. bei RT gerührt. Anschließend wurde das Gemisch wieder auf -50°C abgekühlt und es wurden 0,9 g (6,4 mmol) N-Methylbenzamid zugesetzt. Es wurden weitere 4,2 ml (6,7 mmol) n-Butyllithium zugespritzt und das Reaktionsgemisch über Nacht bei RT gerührt. Das Produkt wurde
15 über eine Kieselgelsäule chromatographiert, wobei mit Ethylacetat/Petrolether (3:1) eluiert wurde. Es wurden 200 mg der im Titel genannten Verbindung gewonnen.
IR (KBr): $1/\lambda$ (cm⁻¹) = 1600, 1570, 1510, 1450, 1240, 830

P A T E N T A N S P R Ü C H E

1. Verbindungen der Formel I



worin

R¹ ausgewählt ist unter:

- a) CONR⁵R⁶, worin R⁵ und R⁶ unabhängig voneinander für H oder C₁-C₆-Alkyl stehen oder zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen gesättigten heterocyclischen Rest mit 5 oder 6 Ringatomen und ein oder zwei Heteroatomen, die unabhängig voneinander ausgewählt sind unter N und O, bilden;
- b) A-CONR⁵R⁶, worin A für C₁-C₆-Alkylen, das gegebenenfalls durch C₁-C₃-Alkyl-CO substituiert ist, steht und R⁵ und R⁶ unabhängig voneinander für H, C₁-C₆-Alkyl oder Phenyl, das gegebenenfalls durch ein oder 2 Halogenatome substituiert ist, stehen;
- c) C₁-C₆-Alkylen-R⁷, wobei R⁷ für NR⁵R⁶, einen aromatischen heterocyclischen Rest mit 5 oder 6 Ringatomen und ein oder zwei Heteroatomen, die unabhängig voneinander ausgewählt sind unter N, S und O, wobei der heterocyclische Rest gegebenenfalls mit einem Benzolring kondensiert sein kann, oder COOR⁸ steht, R⁵ und R⁶ unabhängig voneinander für H oder C₁-C₆-Alkyl stehen und R⁸ für H oder C₁-C₆-Alkyl steht;

d) C_1-C_6 -Alkylen-CO- R^9 , wobei R^9 für Phenyl, das gegebenenfalls durch Halogen substituiert ist, steht;

e) C_1-C_6 -Alkylen-NR¹⁰-CO- R^{11} ;

und

f) C_1-C_6 -Alkylen-NR¹⁰-SO₂- R^{12} ,

R^{10} für H oder C_1-C_6 -Alkyl steht,

R^{11} für

- Phenyl, das gegebenenfalls durch 1, 2 oder 3 Substituenten substituiert ist, die unabhängig voneinander ausgewählt sind unter Halogen, CN, NO₂, CF₃, OC₁-C₆-Alkyl und C_1-C_6 -Alkyl,
- Naphthyl,
- C_1-C_6 -Alkyl, das gegebenenfalls durch 1 oder 2 Phenylgruppen substituiert ist,
- C_2-C_6 -Alkenyl,
- CH=CH-Phenyl,
- einen aromatischen, heterocyclischen Rest mit 5 oder 6 Ringatomen und 1 oder 2 Heteroatomen, die unabhängig voneinander ausgewählt sind unter N, O und S, oder
- NR⁵R⁶ steht, wobei R^5 und R^6 unabhängig voneinander für H oder C_1-C_6 -Alkyl stehen;

R^{12} für

- Phenyl, das gegebenenfalls 1, 2 oder 3 Substituenten aufweist, die unabhängig voneinander ausgewählt sind unter Halogen, NO₂, CF₃, OC₁-C₆-Alkyl, C_1-C_6 -Alkyl, NH₂ und NHCOC₁-C₃-Alkyl,
- C_1-C_6 -Alkyl, das gegebenenfalls durch ein oder zwei Phenylgruppen substituiert ist, oder
- Naphthyl, steht,

R^2 für H, C_1-C_6 -Alkyl oder (CH₂)₆COOH steht,

R^3 und R^4 , die gleich oder verschieden sein können, für H, OH, OC_1-C_6 -Alkyl, Halogen oder C_1-C_6 -Alkyl, das mit 1, 2 oder 3 Halogenatomen substituiert ist, stehen,, wobei wenigstens einer der Reste R^3 und R^4 für OH oder OC_1-C_6 Alkyl steht,

n für 0, 1 oder 2 steht und

o für 0, 1, 2, 3 oder 4 steht,

10

und die optischen Isomere und physiologisch verträglichen Salze davon.

2. Verbindungen nach Anspruch 1, wobei R^1 ausgewählt ist unter:

15

a) $CONR^5R^6$, worin R^5 und R^6 unabhängig voneinander für H oder C_1-C_6 -Alkyl stehen oder zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen gesättigten heterocyclischen Rest mit 5 oder 6 Ringatomen und ein oder zwei Heteroatomen, die unabhängig voneinander ausgewählt sind unter N und O, bilden;

20

b) $A-CONR^5R^6$, worin A für C_1-C_6 -Alkylen, das gegebenenfalls durch C_1-C_3 -Alkyl-CO substituiert ist, steht und R^5 und R^6 unabhängig voneinander für H, C_1-C_6 -Alkyl oder Phenyl, das gegebenenfalls durch ein oder 2 Halogenatome substituiert ist, stehen;

25

c) C_1-C_6 -Alkylen-CO- R^9 , wobei R^9 für Phenyl, das gegebenenfalls durch Halogen substituiert ist, steht;

30

d) C_1-C_6 -Alkylen-NR¹⁰-CO-R¹¹;

e) C_1-C_6 -Alkylen-NR¹⁰-SO₂-R¹²,

35

R^{11} für Naphthyl, C_2-C_6 -Alkenyl, -CH=CH-Phenyl oder einen aromatischen, heterocyclischen Rest mit 5 Ringatomen und 1 oder 2 Heteroatomen, die unabhängig voneinander ausgewählt sind unter N, O und S, steht,

und R^2 , R^3 , R^4 , R^{10} und R^{12} die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen besitzen.

3. Verbindung der Formel I nach Anspruch 1, wobei beide Reste R^3 und R^4 für eine C_1 - C_6 -Alkoxygruppe stehen.
4. Verbindungen nach Anspruch 1, wobei R^1 für $CONR^5R^6$ steht und R^5 und R^6 die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen besitzen.
- 10 5. Verbindungen nach Anspruch 1, wobei R^1 für $A-CONR^5R^6$ steht und A, R^5 und R^6 die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen besitzen.
- 15 6. Verbindungen nach Anspruch 1, wobei R^1 für C_1 - C_6 -Alkylen-CO- R^9 steht, worin R^9 für Phenyl steht, das gegebenenfalls durch Halogen substituiert ist.
- 20 7. Verbindungen nach Anspruch 1, wobei R^1 für C_1 - C_6 -Alkylen- R^7 steht, worin R^7 für Pyridyl, insbesondere 3-Pyridyl oder 4-Pyridyl, Chinolyl oder Benzimidazolyl steht.
- 25 8. Verbindungen nach Anspruch 1, wobei R^1 für C_1 - C_6 -Alkylen- R^7 steht, worin R^7 für einen aromatischen heterocyclischen Rest mit 5 oder 6 Ringatomen und ein oder zwei Heteroatomen, die unabhängig voneinander ausgewählt sind unter N, S und O, steht, R^2 für $(CH_2)_oCOOH$ steht und o für 0, 1, 2, 3 oder 4 steht.
- 30 9. Verbindungen nach Anspruch 1, wobei R^1 für C_1 - C_6 -Alkylen-NR¹⁰-CO- R^{11} steht, worin R^{10} für H oder C_1 - C_6 -Alkyl steht und R^{11} für Phenyl steht, das gegebenenfalls durch 1, 2 oder 3 Substituenten substituiert ist, die unabhängig voneinander ausgewählt sind unter Halogen, CN, NO₂, CF₃, OC₁- C_6 -Alkyl und C_1 - C_6 -Alkyl.
- 35 10. Verbindungen nach Anspruch 9, wobei R^1 für C_1 -, C_2 - oder C_3 -Alkylen-NR¹⁰-CO- R^{11} steht, worin R^{10} für H oder C_1 - C_4 -

Alkyl steht und R^{11} die in Anspruch 9 angegebenen Bedeutungen besitzt.

11. Verbindungen nach Anspruch 1, wobei R^1 für C_1 - C_6 -Alkylen- NR^{10} - SO_2 - R^{12} steht, worin R^{10} und R^{12} die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen besitzen.
12. Verbindungen nach Anspruch 11, wobei R^{12} für Naphthyl oder Phenyl steht, das 1, 2 oder 3 Substituenten aufweist, die unabhängig voneinander ausgewählt sind unter Halogen, NO_2 , CF_3 , OC_1 - C_6 -Alkyl, C_1 - C_6 -Alkyl, NH_2 und $NHCOC_1$ - C_3 -Alkyl.
13. Verbindungen nach Anspruch 11, wobei R^{12} für C_1 - C_6 -Alkyl steht, das gegebenenfalls durch eine oder zwei Phenylgruppen substituiert ist.
14. Verbindungen nach Anspruch 1, wobei R^1 für C_1 - C_6 -Alkylen- NR^{10} - CO - R^{11} steht, worin R^{10} für H oder C_1 - C_4 -Alkyl steht und R^{11} für C_1 - C_6 -Alkyl, das gegebenenfalls durch eine oder zwei Phenylgruppen substituiert ist, oder $-CH=CH$ -Phenyl steht.
15. Verbindungen nach Anspruch 14, wobei R^1 für C_1 -, C_2 - oder C_3 -Alkylen- NR^{10} - CO - R^{11} steht und R^{10} und R^{11} die in Anspruch 14 angegebenen Bedeutungen besitzen.
16. Verbindungen nach Anspruch 1, wobei R^1 für C_1 - C_6 -Alkylen- NR^{10} - CO - R^{11} steht, worin R^{11} für Naphthyl oder einen aromatischen, heterocyclischen Rest mit 5 Ringatomen und 1 oder 2 Heteroatomen, die unabhängig voneinander ausgewählt sind unter N, O und S, steht und R^{10} für H oder C_1 - C_6 -Alkyl steht.
17. Verbindungen nach Anspruch 16, wobei R^{11} für einen Furyl- oder Thienylrest steht.
18. Verbindungen nach Anspruch 1, wobei R^1 für C_2 -Alkylen- NR^{10} - CO - R^{11} steht, worin R^{11} für NR^5R^6 steht und R^5 und R^6

unabhängig voneinander für C₁-C₆-Alkyl stehen.

19. Verbindungen nach Anspruch 1, wobei R¹ für C₁-C₆-Alkylen-R⁷ steht, worin R⁷ für 2-Pyridyl oder COOR⁸ steht und R⁸ für H oder C₁-C₆-Alkyl steht.
20. Pharmazeutische oder kosmetische Mittel, enthaltend wenigstens eine Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 19, gegebenenfalls zusammen mit ein oder mehreren pharmazeutisch akzeptablen Träger- und/oder Zusatzstoffen.
21. Verwendung wenigstens einer Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 19 zur Herstellung eines pharmazeutischen Mittels zur Behandlung von Erkrankungen, die mit einer Störung des Immunsystems im Zusammenhang stehen.
22. Verwendung wenigstens einer Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 19 zur Herstellung eines pharmazeutischen Mittels zur topischen Behandlung von Entzündungen.
23. Verfahren zur Behandlung von Erkrankungen, die mit einer Störung des Immunsystems im Zusammenhang stehen, wobei man einer Person die einer derartigen Behandlung bedarf, eine immunmodulierend wirkende und/oder die Cyclooxygenase-hemmende Menge einer Verbindung der Formel I nach Anspruch 1 verabreicht.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 02/03264

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D233/84 C07D401/12 C07D405/12 C07D409/12 A61K31/4164

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the International search (name of data base and, where practical, search terms used)

CHEM ABS Data, EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BEILSTEIN Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 5 364 875 A (WILDE RICHARD G) 15 November 1994 (1994-11-15) claims column 35-38; table 1 column 41-44; examples; table 3 column 49-52; table 5	1-23
X	US 4 269 847 A (NIEDBALLA ULRICH ET AL) 26 May 1981 (1981-05-26) claims column 12; example 26 column 11; example 22	1-23

-/--



Further documents are listed in the continuation of box C.



Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *&* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

18 July 2002

Date of mailing of the international search report

02/08/2002

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Stix-Malaun, E

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 02/03264

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	MADUSKUIE, THOMAS P., JR. ET AL: "Design, Synthesis, and Structure-Activity Relationship Studies for a New Imidazole Series of J774 Macrophage Specific Acyl-CoA:Cholesterol Acyltransferase (ACAT) Inhibitors" J. MED. CHEM. (1995), 38(7), 1067-83 , XP001084249 Scheme 5 page 1069 page 1080; examples 62B,63B	1-23
X	MUSTAFA, A. ET AL: "Reactions with 4,5-disubstituted 2-mercaptoimidazoles and their derivatives" J. PRAKT. CHEM. (1972), 314(5-6), 785-92 , XP001088374 page 785; example 2 page 786; example 4F	1-23
X	EP 0 236 628 A (SMITHKLINE BECKMAN CORP) 16 September 1987 (1987-09-16) claims page 16; examples 22,23	1-23
X	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 99, no. 9, 29 August 1983 (1983-08-29) Columbus, Ohio, US; abstract no. 70631, GUPTA, G. D. ET AL: "Heterocyclic systems containing bridgehead nitrogen atom. Part XLVI. Reaction of 4,5-disubstituted 2-mercaptoimidazoles with.alpha.-halogenoketones and 1,2-dibromoethane" XP002206547 abstract & INDIAN J. CHEM., SECT. B (1983), 22B(3), 268-9 ,	1-23
X	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 109, no. 19, 7 November 1988 (1988-11-07) Columbus, Ohio, US; abstract no. 170305, SALAMA, M. A. ET AL: "Synthesis and reactions of 4,5-diaryl-2-mercaptoimidazoles" XP002206548 abstract & PHOSPHORUS SULFUR (1988), 35(1-2), 83-8 -/--	1-23

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/EP02/03264

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

**Although claim 23 relates to a method of treatment of the human/animal body,
a search was carried out based on the indicated effects of the compound/composition.**
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such
an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all
searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment
of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report
covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is
restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 02/03264

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 91 13876 A (RHONE POULENC RORER LTD) 19 September 1991 (1991-09-19) claims page 11; example BE ----	1-23
X	EP 0 005 545 A (SCHERING AG) 28 November 1979 (1979-11-28) claims page 26-27; examples 35-37 ----	1-23
X	JP 01 040467 A (HISAMITSU PHARMACEUT CO INC) 10 February 1989 (1989-02-10) claims page 480; examples 33-35 page 481; examples 36-42 ----	1-23
X	WO 91 10662 A (RHONE POULENC RORER SA) 25 July 1991 (1991-07-25) claims page 32-35; example 6 ----	1-23
X	SU 1 415 725 A (VINOGRADOV V M ;TOMCHIN A B (SU); SPIVAKOVA R P (SU); KATKOV V F () 10 October 1996 (1996-10-10) abstract ----	1-23
X	WILDE R G ET AL: "Acyl CoA:cholesterol acyltransferase (ACAT) inhibitors: heterocyclic bioisosteres for the urea group in DuP 128" BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, OXFORD, GB, vol. 5, no. 2, 19 January 1995 (1995-01-19), pages 177-180, XP004135812 ISSN: 0960-894X page 179; examples 11,13-15; table 1 ----	1-23
A	WO 96 03387 A (SEARLE & CO ;WEIER RICHARD M (US); COLLINS PAUL W (US); STEALEY MI) 8 February 1996 (1996-02-08) abstract page 66; example 8 page 108; example 50 page 110; example 51 claims -----	1-23

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 02/03264

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 5364875	A	15-11-1994	AU 4247293 A WO 9323392 A1	13-12-1993 25-11-1993
US 4269847	A	26-05-1981	DE 2823197 A1 AT 15662 T AU 4737979 A BG 32268 A3 CA 1177836 A1 DD 143770 A5 DE 2967513 D1 DK 208979 A EG 14365 A EP 0005545 A2 ES 480809 A1 FI 791639 A FR 2426682 A1 GB 2023600 A , B GR 72243 A1 IE 48416 B1 JP 1682628 C JP 3036834 B JP 54154766 A NO 791707 A NZ 190529 A PL 215774 A1 PT 69618 A RO 77293 A1 US 4355039 A US 4440776 A ZA 7902522 A	29-11-1979 15-10-1985 29-11-1979 15-06-1982 13-11-1984 10-09-1980 24-10-1985 25-11-1979 31-03-1984 28-11-1979 01-12-1979 25-11-1979 21-12-1979 03-01-1980 04-10-1983 09-01-1985 31-07-1992 03-06-1991 06-12-1979 27-11-1979 23-02-1982 25-02-1980 01-06-1979 17-08-1981 19-10-1982 03-04-1984 25-06-1980
EP 0236628	A	16-09-1987	US 4686231 A AT 82968 T AU 586907 B2 AU 6645286 A DE 3687224 D1 DE 3687224 T2 DK 593886 A EP 0236628 A1 JP 62153274 A PT 83902 A , B ZA 8609348 A	11-08-1987 15-12-1992 27-07-1989 18-06-1987 14-01-1993 08-04-1993 13-06-1987 16-09-1987 08-07-1987 01-01-1987 28-10-1987
WO 9113876	A	19-09-1991	CA 2078208 A1 EP 0519996 A1 WO 9113876 A1	17-09-1991 30-12-1992 19-09-1991
EP 0005545	A	28-11-1979	DE 2823197 A1 AT 15662 T AU 4737979 A BG 32268 A3 CA 1177836 A1 DD 143770 A5 DE 2967513 D1 DK 208979 A EG 14365 A EP 0005545 A2 ES 480809 A1	29-11-1979 15-10-1985 29-11-1979 15-06-1982 13-11-1984 10-09-1980 24-10-1985 25-11-1979 31-03-1984 28-11-1979 01-12-1979

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 02/03264

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0005545	A		FI 791639 A FR 2426682 A1 GB 2023600 A ,B GR 72243 A1 IE 48416 B1 JP 1682628 C JP 3036834 B JP 54154766 A NO 791707 A NZ 190529 A PL 215774 A1 PT 69618 A RO 77293 A1 US 4269847 A US 4355039 A US 4440776 A ZA 7902522 A	25-11-1979 21-12-1979 03-01-1980 04-10-1983 09-01-1985 31-07-1992 03-06-1991 06-12-1979 27-11-1979 23-02-1982 25-02-1980 01-06-1979 17-08-1981 26-05-1981 19-10-1982 03-04-1984 25-06-1980
JP 01040467	A	10-02-1989	NONE	
WO 9110662	A	25-07-1991	AT 121401 T AU 7066191 A CA 2073443 A1 CS 9100052 A3 DE 69109090 D1 DE 69109090 T2 WO 9110662 A1 EP 0510036 A1 FI 923189 A HU 61540 A2 IE 910098 A1 JP 5503095 T MX 9203711 A1 NO 922729 A NZ 236763 A PT 96467 A	15-05-1995 05-08-1991 13-07-1991 19-02-1992 24-05-1995 14-09-1995 25-07-1991 28-10-1992 10-07-1992 28-01-1993 17-07-1991 27-05-1993 01-07-1992 02-09-1992 26-05-1993 15-10-1991
SU 1415725	A	10-10-1996	SU 1415725 A1	10-10-1996
WO 9603387	A	08-02-1996	US 5620999 A AU 3271695 A CA 2195846 A1 EP 1211244 A2 EP 0772601 A1 WO 9603387 A1	15-04-1997 22-02-1996 08-02-1996 05-06-2002 14-05-1997 08-02-1996

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 02/03264

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 C07D233/84 C07D401/12 C07D405/12 C07D409/12 A61K31/4164

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 C07D A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

CHEM ABS Data, EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BEILSTEIN Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	US 5 364 875 A (WILDE RICHARD G) 15. November 1994 (1994-11-15) Ansprüche Spalte 35-38; Tabelle 1 Spalte 41-44; Beispiele; Tabelle 3 Spalte 49-52; Tabelle 5 ---	1-23
X	US 4 269 847 A (NIEDBALLA ULRICH ET AL) 26. Mai 1981 (1981-05-26) Ansprüche Spalte 12; Beispiel 26 Spalte 11; Beispiel 22 ---	1-23
	-/--	

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

A Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

E älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

L Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

O Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

P Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

T Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

G Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

18. Juli 2002

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

02/08/2002

Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL-2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Stix-Malaun, E

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 02/03264

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	MADUSKUIE, THOMAS P., JR. ET AL: "Design, Synthesis, and Structure-Activity Relationship Studies for a New Imidazole Series of J774 Macrophage Specific Acyl-CoA:Cholesterol Acyltransferase (ACAT) Inhibitors" J. MED. CHEM. (1995), 38(7), 1067-83 , XP001084249 Scheme 5 Seite 1069 Seite 1080; Beispiele 62B, 63B	1-23
X	MUSTAFA, A. ET AL: "Reactions with 4,5-disubstituted 2-mercaptoimidazoles and their derivatives" J. PRAKT. CHEM. (1972), 314(5-6), 785-92 , XP001088374 Seite 785; Beispiel 2 Seite 786; Beispiel 4F	1-23
X	EP 0 236 628 A (SMITHKLINE BECKMAN CORP) 16. September 1987 (1987-09-16) Ansprüche Seite 16; Beispiele 22, 23	1-23
X	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 99, no. 9, 29. August 1983 (1983-08-29) Columbus, Ohio, US; abstract no. 70631, GUPTA, G. D. ET AL: "Heterocyclic systems containing bridgehead nitrogen atom. Part XLVI. Reaction of 4,5-disubstituted 2-mercaptoimidazoles with .alpha.-halogenoketones and 1,2-dibromoethane" XP002206547 Zusammenfassung & INDIAN J. CHEM., SECT. B (1983), 22B(3), 268-9 ,	1-23
X	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 109, no. 19, 7. November 1988 (1988-11-07) Columbus, Ohio, US; abstract no. 170305, SALAMA, M. A. ET AL: "Synthesis and reactions of 4,5-diaryl-2-mercaptoimidazoles" XP002206548 Zusammenfassung & PHOSPHORUS SULFUR (1988), 35(1-2), 83-8 , --- -/--	1-23

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 02/03264

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	WO 91 13876 A (RHONE POULENC RORER LTD) 19. September 1991 (1991-09-19) Ansprüche Seite 11; Beispiel BE ---	1-23
X	EP 0 005 545 A (SCHERING AG) 28. November 1979 (1979-11-28) Ansprüche Seite 26-27; Beispiele 35-37 ---	1-23
X	JP 01 040467 A (HISAMITSU PHARMACEUT CO INC) 10. Februar 1989 (1989-02-10) Ansprüche Seite 480; Beispiele 33-35 Seite 481; Beispiele 36-42 ---	1-23
X	WO 91 10662 A (RHONE POULENC RORER SA) 25. Juli 1991 (1991-07-25) Ansprüche Seite 32-35; Beispiel 6 ---	1-23
X	SU 1 415 725 A (VINOGRADOV V M ;TOMCHIN A B (SU); SPIAKOVA R P (SU); KATKOV V F () 10. Oktober 1996 (1996-10-10) Zusammenfassung ---	1-23
X	WILDE R G ET AL: "Acyl CoA:cholesterol- acyltransferase (ACAT) inhibitors: heterocyclic bioisosteres for the urea group in DuP 128" BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, OXFORD, GB, Bd. 5, Nr. 2, 19. Januar 1995 (1995-01-19), Seiten 177-180, XP004135812 ISSN: 0960-894X Seite 179; Beispiele 11,13-15; Tabelle 1 ---	1-23
A	WO 96 03387 A (SEARLE & CO ;WEIER RICHARD M (US); COLLINS PAUL W (US); STEALEY MI) 8. Februar 1996 (1996-02-08) Zusammenfassung Seite 66; Beispiel 8 Seite 108; Beispiel 50 Seite 110; Beispiel 51 Ansprüche -----	1-23

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP 02/03264

Feld I Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)

Gemäß Artikel 17(2)a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:

1. ☒ Ansprüche Nr.
weil sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich
Obwohl Anspruch 23 sich auf ein Verfahren zur Behandlung des menschlichen/tierischen Körpers beziehen, wurde die Recherche durchgeführt und gründete sich auf die angeführten Wirkungen der Verbindung/Zusammensetzung.
2. ☐ Ansprüche Nr.
weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich
3. ☐ Ansprüche Nr.
weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.

Feld II Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 3 auf Blatt 1)

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

1. ☐ Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche.
2. ☐ Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchegebühr gerechtfertigt hätte, hat die Behörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.
3. ☐ Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr.
4. ☐ Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfaßt:

Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs

- ☐ Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.
- ☐ Die Zahlung zusätzlicher Recherchegebühren erfolgte ohne Widerspruch.

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 02/03264

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
US 5364875 A	15-11-1994	AU 4247293 A WO 9323392 A1	13-12-1993 25-11-1993
US 4269847 A	26-05-1981	DE 2823197 A1 AT 15662 T AU 4737979 A BG 32268 A3 CA 1177836 A1 DD 143770 A5 DE 2967513 D1 DK 208979 A EG 14365 A EP 0005545 A2 ES 480809 A1 FI 791639 A FR 2426682 A1 GB 2023600 A , B GR 72243 A1 IE 48416 B1 JP 1682628 C JP 3036834 B JP 54154766 A NO 791707 A NZ 190529 A PL 215774 A1 PT 69618 A RO 77293 A1 US 4355039 A US 4440776 A ZA 7902522 A	29-11-1979 15-10-1985 29-11-1979 15-06-1982 13-11-1984 10-09-1980 24-10-1985 25-11-1979 31-03-1984 28-11-1979 01-12-1979 25-11-1979 21-12-1979 03-01-1980 04-10-1983 09-01-1985 31-07-1992 03-06-1991 06-12-1979 27-11-1979 23-02-1982 25-02-1980 01-06-1979 17-08-1981 19-10-1982 03-04-1984 25-06-1980
EP 0236628 A	16-09-1987	US 4686231 A AT 82968 T AU 586907 B2 AU 6645286 A DE 3687224 D1 DE 3687224 T2 DK 593886 A EP 0236628 A1 JP 62153274 A PT 83902 A , B ZA 8609348 A	11-08-1987 15-12-1992 27-07-1989 18-06-1987 14-01-1993 08-04-1993 13-06-1987 16-09-1987 08-07-1987 01-01-1987 28-10-1987
WO 9113876 A	19-09-1991	CA 2078208 A1 EP 0519996 A1 WO 9113876 A1	17-09-1991 30-12-1992 19-09-1991
EP 0005545 A	28-11-1979	DE 2823197 A1 AT 15662 T AU 4737979 A BG 32268 A3 CA 1177836 A1 DD 143770 A5 DE 2967513 D1 DK 208979 A EG 14365 A EP 0005545 A2 ES 480809 A1	29-11-1979 15-10-1985 29-11-1979 15-06-1982 13-11-1984 10-09-1980 24-10-1985 25-11-1979 31-03-1984 28-11-1979 01-12-1979

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 02/03264

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP 0005545 A		FI 791639 A	25-11-1979
		FR 2426682 A1	21-12-1979
		GB 2023600 A ,B	03-01-1980
		GR 72243 A1	04-10-1983
		IE 48416 B1	09-01-1985
		JP 1682628 C	31-07-1992
		JP 3036834 B	03-06-1991
		JP 54154766 A	06-12-1979
		NO 791707 A	27-11-1979
		NZ 190529 A	23-02-1982
		PL 215774 A1	25-02-1980
		PT 69618 A	01-06-1979
		RO 77293 A1	17-08-1981
		US 4269847 A	26-05-1981
		US 4355039 A	19-10-1982
		US 4440776 A	03-04-1984
		ZA 7902522 A	25-06-1980
JP 01040467 A	10-02-1989	KEINE	
WO 9110662 A	25-07-1991	AT 121401 T	15-05-1995
		AU 7066191 A	05-08-1991
		CA 2073443 A1	13-07-1991
		CS 9100052 A3	19-02-1992
		DE 69109090 D1	24-05-1995
		DE 69109090 T2	14-09-1995
		WO 9110662 A1	25-07-1991
		EP 0510036 A1	28-10-1992
		FI 923189 A	10-07-1992
		HU 61540 A2	28-01-1993
		IE 910098 A1	17-07-1991
		JP 5503095 T	27-05-1993
		MX 9203711 A1	01-07-1992
		NO 922729 A	02-09-1992
		NZ 236763 A	26-05-1993
		PT 96467 A	15-10-1991
SU 1415725 A	10-10-1996	SU 1415725 A1	10-10-1996
WO 9603387 A	08-02-1996	US 5620999 A	15-04-1997
		AU 3271695 A	22-02-1996
		CA 2195846 A1	08-02-1996
		EP 1211244 A2	05-06-2002
		EP 0772601 A1	14-05-1997
		WO 9603387 A1	08-02-1996